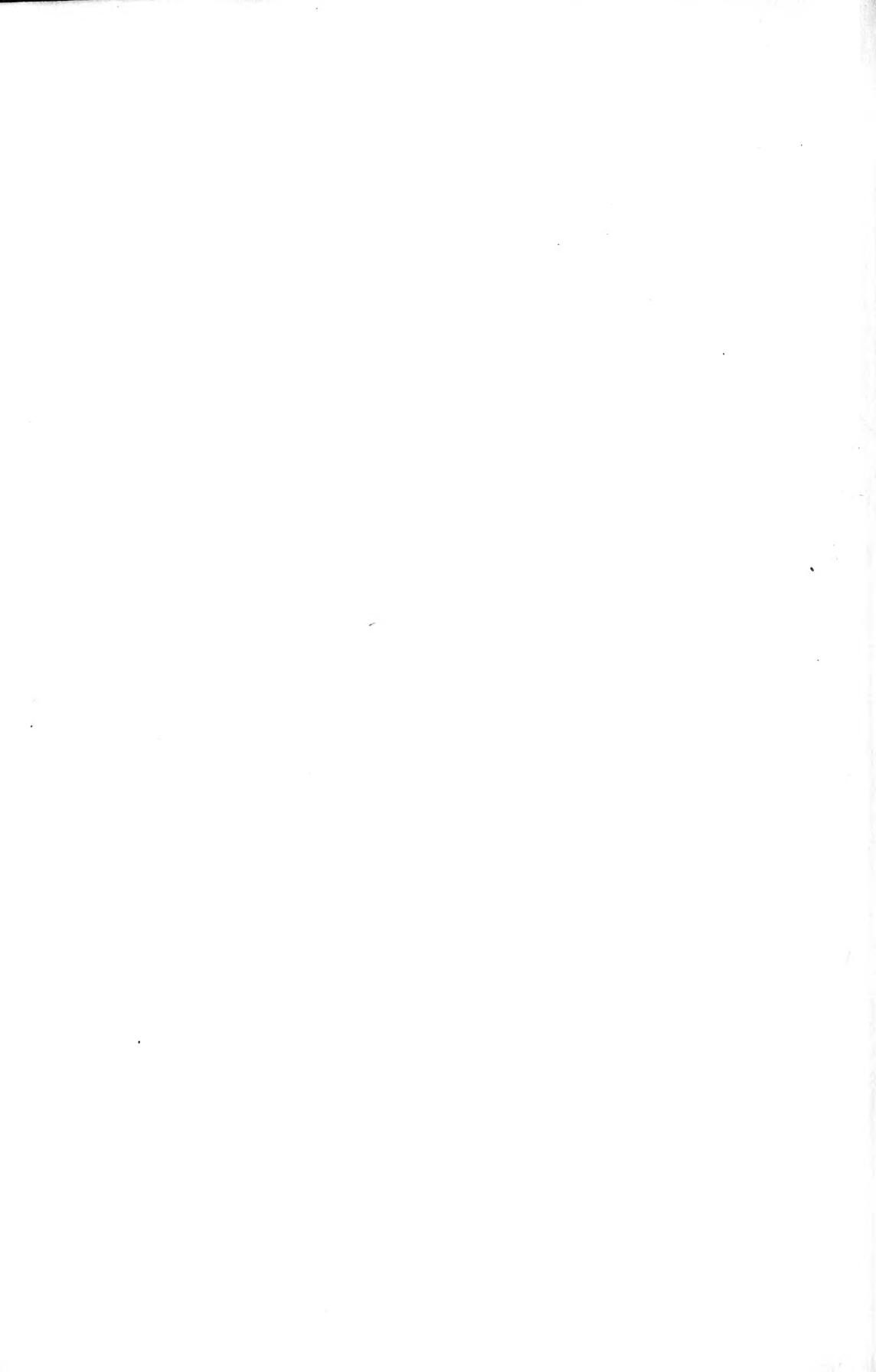
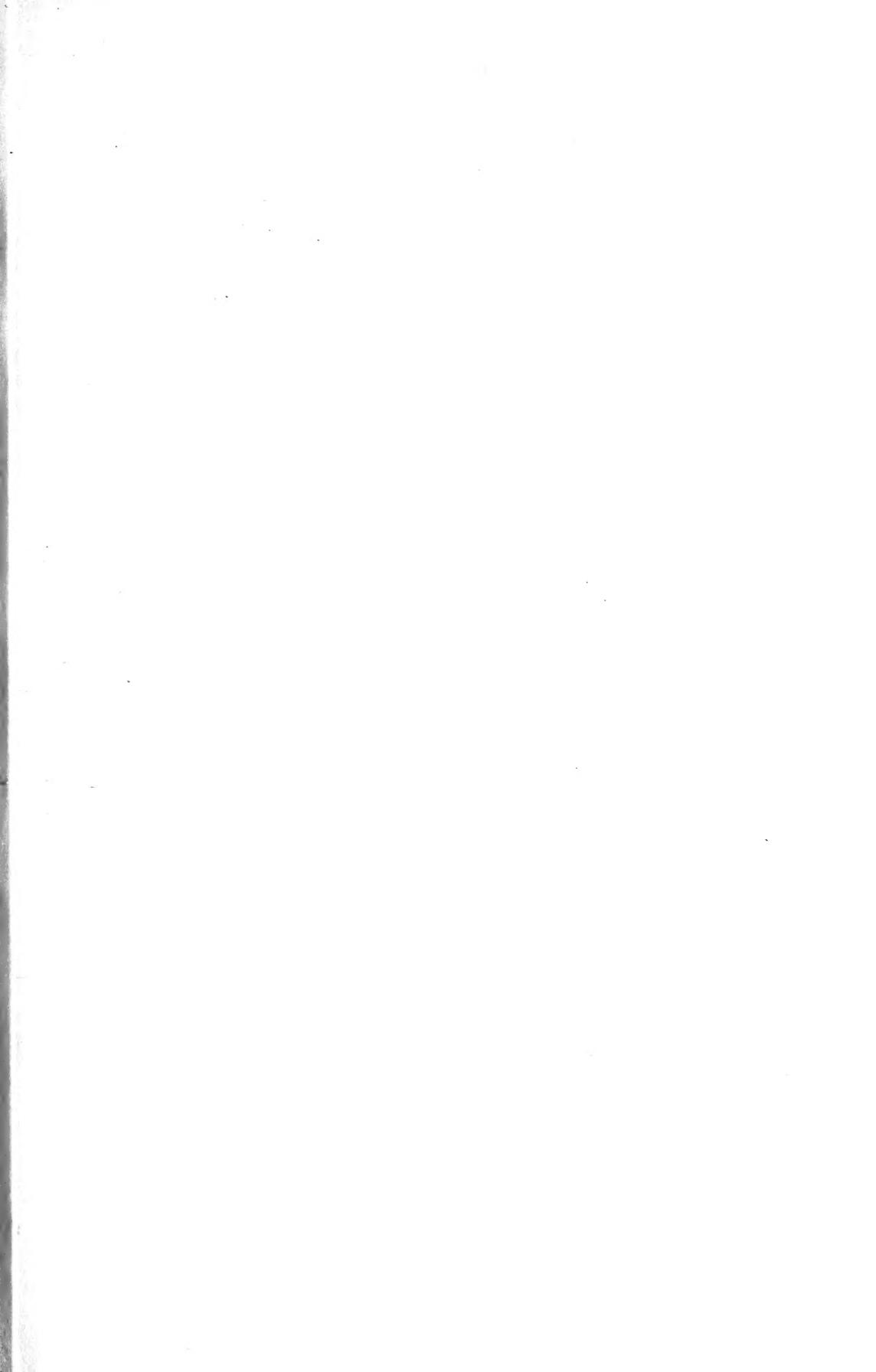


3 176J 0472906 0







33 409 5

LEHRBUCH DER MIKROBIOLOGIE

(MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER SEUCHENLEHRE)

UNTER MITWIRKUNG VON

PROFESSOR DR. O. BAIL, PRAG; PROFESSOR DR. E. v. DUNGERN, HAMBURG;
PROFESSOR DR. P. EHRLICH †, FRANKFURT A. M.; PROFESSOR DR. M. FICKER,
BERLIN; PROFESSOR DR. E. FRIEDBERGER, GREIFSWALD; PROFESSOR DR.
E. GOTSCHLICH, GIESSEN; PROFESSOR DR. MARTIN HAHN, FREIBURG; PROFESSOR
DR. MAX HARTMANN, BERLIN-DAHLEM; PROFESSOR DR. KARL KISSKALT,
KIEL; PROFESSOR DR. H. KOSSEL, HEIDELBERG; PROFESSOR DR. W. KRUSE,
LEIPZIG; PROFESSOR DR. F. LOEFFLER †, BERLIN; PROFESSOR DR. M. NEISSER,
FRANKFURT A. M.; PROFESSOR DR. R. PFEIFFER, Breslau; PROFESSOR DR.
W. PFEILER, BROMBERG; PROFESSOR DR. W. PRAUSNITZ, GRAZ; PROFESSOR
DR. H. REICHENBACH, GÖTTINGEN; PROFESSOR DR. PAUL H. RÖMER †,
HALLE A. S.; PROFESSOR DR. R. SCHELLER, Breslau; PROFESSOR DR. CLAUDIUS
SCHILLING, BERLIN; PROFESSOR DR. PAUL UHLENHUTH, STRASSBURG

HERAUSGEGEBEN VON

DR. ERNST FRIEDBERGER

UND

DR. RICHARD PFEIFFER

O. Ö. PROFESSOR DER HYGIENE UND
DIREKTOR DES HYGIENEINSTITUTS
DER UNIVERSITÄT GREIFSWALD

O. Ö. PROFESSOR DER HYGIENE UND
DIREKTOR DES HYGIENEINSTITUTS
DER UNIVERSITÄT Breslau

ERSTER BAND (ALLGEMEINER TEIL)

MIT 3 TAFELN, 3 DIAGRAMMEN UND 149 ABBILDUNGEN IM TEXT



JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1919

165793.
7.10.21.

QR

41

F75

Bd.1

Alle Rechte vorbehalten.

Copyright 1919 by Gustav Fischer, Publisher, Jena.

Vorwort.

Der Plan zu diesem Lehrbuch ist bereits einige Jahre vor Kriegsbeginn entstanden.

Was den Herausgebern in erster Linie vorschwebte, war ein Werk zu schaffen, das das Schwergewicht nicht so ausschließlich auf die Behandlung der experimentellen Laboratoriumsbakteriologie, als vielmehr auf die Darstellung der allgemeinen Seuchenlehre und des Seuchenschutzes legte.

Das Verständnis dieses schwierigen und wichtigsten Teiles unserer Disziplin dem Studierenden zu vermitteln, erstrebt zunächst der allgemeine Teil des Werkes auf möglichst breiter Grundlage unter weitgehender Berücksichtigung didaktischer Prinzipien. Aber auch im speziellen Teil ist wiederum neben der experimentellen Bakteriologie bei den einzelnen Seuchen die Epidemiologie und Bekämpfung in erster Linie dargestellt.

Die gesetzlichen Bestimmungen und die Tierseuchen sind gleichfalls eingehend behandelt, so daß das Buch auch für den beamteten Arzt und den Tierarzt von Nutzen sein dürfte.

Die Jahre vor dem Krieg haben uns bereits die Erkenntnis gebracht, und die Erfahrungen des Krieges haben das weiter mit aller Deutlichkeit offenbart, daß die beispielelosen Fortschritte ätiologischer Forschung, die sich an den Namen unseres größten Meisters Robert Koch knüpfen, so viel sie auch für die Erkenntnis und das Wesen des Einzelfalles bei den meisten ansteckenden Krankheiten geleistet haben, uns doch in der Erkenntnis des Wesens der Epidemien als Ganzes betrachtet, noch keineswegs die Lösung aller Rätsel gebracht haben. Namentlich vermag die ätiologische Forschung nur ungenügend die Gesetzmäßigkeiten zu erklären, aus denen heraus Epidemien entstehen, sich ausdehnen, haltmachen und wieder verschwinden, was keineswegs immer in dem Grad, in dem man es vielfach angenommen hat, auf unsere Bekämpfungsmaßnahmen zurückzuführen ist. Nur die nicht vom Einzelfall, sondern von der Epidemie als Ganzes ausgehende Betrachtungsweise, wie sie der zweite große Meister der Hygiene, Pettenkofer, geübt hat, wird uns hier wohl weiterbringen, — so irrtümlich und falsch auch von Grund auf die speziellen Anschauungen Pettenkofers und namentlich die einiger seiner Schüler gewesen sind, was richtig erkannt zu haben, das große Verdienst Kochs und seiner Schule bleibt.

Deshalb wird auch in diesem Buch den allgemeinen und speziellen epidemiologischen Fragen ein weiterer Raum gewährt als es wohl sonst in Lehrbüchern der Mikrobiologie der Fall ist, und alles in der Entwicklung unserer Wissenschaft, und namentlich die Erfahrungen des Weltkrieges deuten darauf hin, daß sich die weitere Ausgestaltung der Mikrobiologie wieder mehr in diesen Bahnen bewegen wird.

Eine Reihe von Fachkollegen hat sich mit den Herausgebern vereinigt, um dem Plan dieses Lehrbuches zur Verwirklichung zu helfen.

Ein Teil der Beiträge war bereits druckfertig als das Völkeringen begann, das den größeren Teil der Mitarbeiter und die beiden Herausgeber selbst ins Feld rief.

Wir beklagen den Tod dreier unserer besten Mitarbeiter:

Paul Ehrlich, dieser Fürst im Reiche der Wissenschaft, starb bald nach Beginn des Krieges. Sein Aufsatz lag druckfertig vor, die Revision besorgte sein Schüler Gonder, der, ein Opfer seines Berufes, bald dem großen Meister in den Tod gefolgt ist.

Zwei Mitarbeiter haben in treuer Pflichterfüllung ihr Leben für das Vaterland gelassen:

Friedrich Loeffler, einer der Altmeister der Bakteriologie und einer der ersten Schüler Robert Kochs und

Paul Heinrich Römer, der jüngeren einer, auf den unsere Wissenschaft mit Recht noch die größten Hoffnungen setzte.

In ihren Werken, zu denen auch die erschöpfenden und formvollendeten Beiträge gehören, die sie als letztes wissenschaftliches Vermächtnis der studierenden Jugend in diesem Lehrbuch hinterlassen haben, werden sie fortleben.

Auch diese Artikel waren druckfertig; die Revision ist durch die Herausgeber besorgt worden.

Die lange Dauer des Krieges hat die Fertigstellung des Lehrbuches sehr erschwert und hinausgezögert, aber das hat andererseits den Vorteil gehabt, daß fast in allen Kapiteln noch die Erfahrungen des Krieges, der ja auch auf unserem Gebiet sich als ein so großer Lehrmeister gezeigt hat, und speziell in der Seuchenlehre und Seuchenbekämpfung so viel Neues gebracht hat, berücksichtigt werden konnten.

Trotz der äußeren Schwierigkeiten war es dank des weitgehenden Entgegenkommens der Verlagsbuchhandlung möglich, das Buch in der äußeren Ausstattung bis zum Schluß so zu gestalten, wie es geplant war. Mit einigen weiteren Vervollkommnungen in dieser Richtung, namentlich bezüglich der Abbildungen müssen wir uns freilich bis zur Friedenszeit gedulden und hoffen dann bei späteren Auflagen hier noch manches nachzuholen.

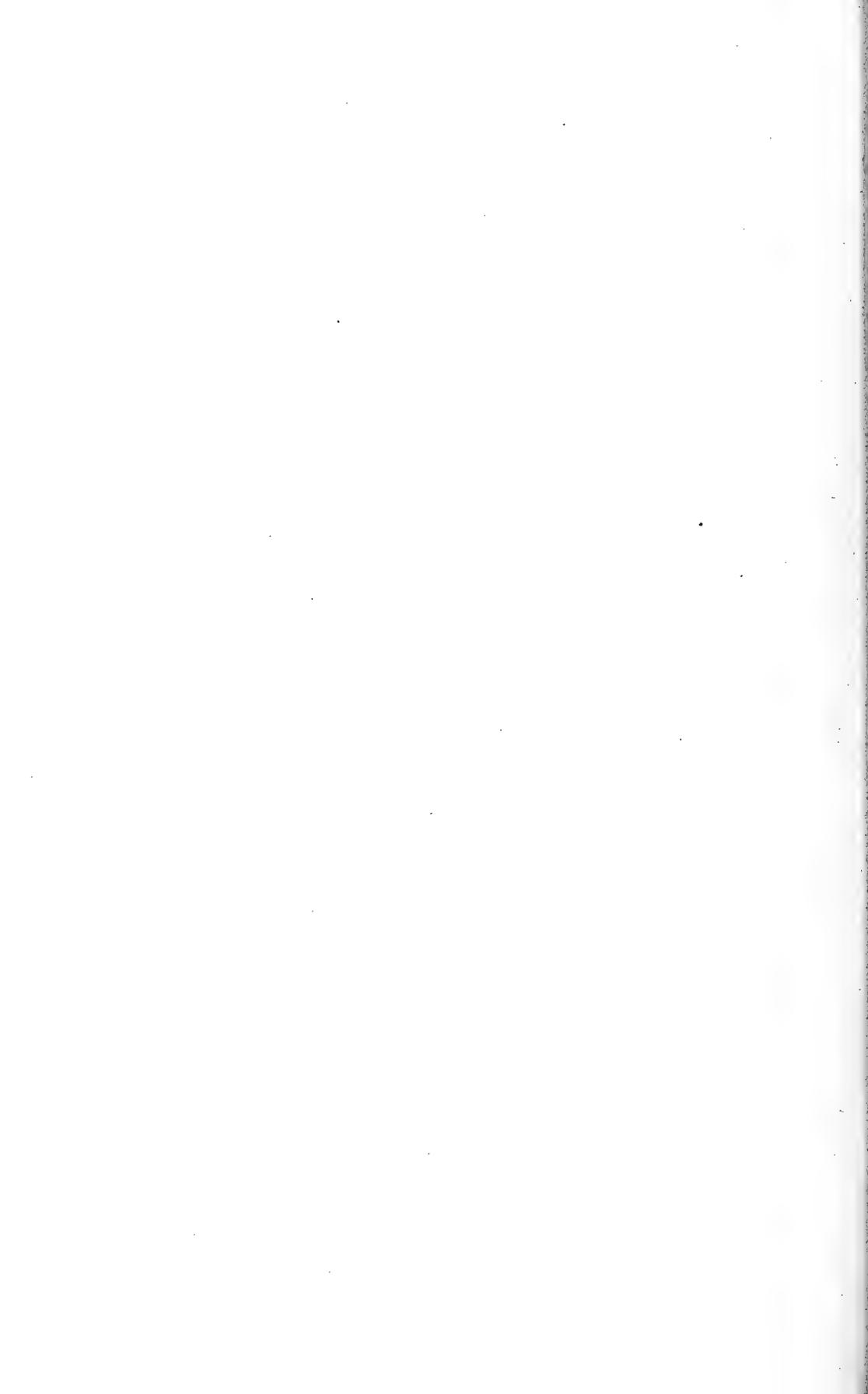
Es bedarf bei einem Sammelwerk, bei dem eine große Anzahl von namhaften Forschern mitgewirkt hat, keines Hinweises, daß die von den einzelnen Autoren geäußerten Ansichten, sich nicht in allen Punkten mit denen der Herausgeber decken. Aber auch Widersprüche zwischen den einzelnen Abschnitten haben wir bewußt nicht ausgemerzt. Es ist kein Fehler, ja es erscheint als ein wesentlicher Vorteil eines derartigen Sammelwerkes, daß auf diese Weise dem Studenten bei der Lektüre selbst zum Bewußtsein kommt, daß auch in unserer Wissenschaft noch in vielen Punkten Unklarheiten und widersprechende

Ansichten bestehen, daß vielleicht gar manches, das ihm seither als ein Dogma vorgetragen wurde, keineswegs sicher gestellt ist. Es ist auch didaktisch richtiger, daß ihm nicht ein scheinbar fertiger, sei es auch übersichtlicherer Bau vorgeführt wird, sondern er soll empfinden, daß die Wissenschaft hier wie überall in ständigem Umbau begriffen ist, daß sogar Teile der Fundamente immer wieder eingerissen und neu errichtet werden müssen. Wenn er auf diese Weise selbst Lust und Freude am Mitbauen aus dem Studium dieses Buches gewinnt, so erscheint sein schönster und vornehmster Zweck erfüllt.

Dann zweifeln wir nicht daran, daß Deutschland die führende Rolle auf dem Gebiet der Mikrobiologie, die es sich dank der bahnbrechenden Forschungen seiner großen Altmeister v. Pettenkofer, Koch, Ehrlich und v. Behring erworben hat, auch in schwierigsten Zeiten behaupten wird.

Greifswald und Breslau, im Oktober 1918.

E. Friedberger. R. Pfeiffer.



Inhaltsverzeichnis.

Vorwort	Seite III
-------------------	--------------

Allgemeiner Teil.

I. Geschichte der epidemiologischen Forschungen.

Von Professor Dr. Karl Kißkalt, Kiel	1
--	---

II. Einteilung der Krankheitserreger.

Von Professor Dr. H. Reichenbach, Göttingen	14
---	----

III. Allgemeine Morphologie und Biologie der Bakterien.

Von Professor Dr. H. Reichenbach, Göttingen	16
---	----

1. Morphologie	16
Form der Bakterienzelle	16
Wachstumsverbände	17
Größe der Bakterien	19
Bau der Bakterien — Kern, Protoplasma, Membran, Kapseln, Sporen, Geißeln, Einschlüsse im Protoplasma, abweichende Formen	19
Verhalten der Bakterien zu Farbstoffen und Lösungsmitteln	30
Systematik der Bakterien	31
Mykobakterien	33
Purpurbakterien	33
Fadenbakterien	33
2. Biologie der Bakterien	34
Vermehrung	34
Bewegung und Taxien	34
Verhalten der Bakterien gegen äußere Einflüsse — Schädigungen durch Temperaturen, Einwirkung des Lichtes, der Elektrizität, des Austrocknens, Druck, Bewegung und Erschütterung, Einwirkung chemischer Stoffe	36
Zusammensetzung, Ernährung und Stoffwechsel der Bakterien — Zu- sammensetzung, Nährstoffbedarf, Verhältnis zum Sauerstoff, anae- robe Bakterien, Kraft- und Stoffwechsel der Bakterien	42
Chemische Leistungen der Bakterien — Fäulnis, Gärung, Alkali- und Säurebildung, Oxydations- und Reduktionswirkungen, Bildung von Enzymen, von Farbstoffen, Lichtentwicklung, Gifte der Bakterien	47
Veränderlichkeit der Bakterien	60

IV. Allgemeine Morphologie und Biologie der übrigen Virusarten, Schimmel, Hefen.

Von Professor Dr. O. Bail, Prag	65
---	----

V. Schimmel- und Hefenerkrankungen.

Von Professor Dr. O. Bail, Prag	78
A. Dermatomyzeten der Favusgruppe	81
B. Dermatomyzeten der Herpes tonsurans-Gruppe	83
Pityriasis versicolor	85
Erreger der Soorerkrankungen	86
Hefepilze als Krankheitserreger (Blastomykosen)	87

VI. Allgemeine Morphologie und Physiologie der Protozoen.

Von Professor Dr. Max Hartmann, Berlin-Dahlem	89
1. Die Grundsubstanz der Protozoenzelle, Protoplasma und Kern	90
2. Gestalt und statische Organellen	97
3. Bewegungsorganellen und ihre Funktion	99
4. Stoffwechsel und Stoffwechselorganellen	105
5. Fortpflanzung, Befruchtung und Entwicklung	109
6. Variabilität und Vererbung	122
7. System	125

VII. Infektion und Immunität.

Von Professor Dr. R. Pfeiffer, Breslau	131
Infektion — Virulenz der Krankheitserreger, Abschwächung der Krankheits- erreger, Verstärkung der Virulenz, Konservierung der Virulenz, Ursachen der Virulenz, Disposition des Tierkörpers	131
Immunität — aktive und passive Immunisierung	140
Bakteriengifte	151
A. Ektotoxine	151
B. Endotoxine	154
C. Andere Bakteriengifte	157
Spezifische Antikörper des Serums	157
Antitoxine	157
Bakteriolyse — Ambozeptor, Komplement, therapeutische Verwendung, Normalbakteriolyse	163
Immunhämolyse, Normalhämolyse	174
Zytotoxine	176
Agglutination — Methode	176
Phagozytentheorie — Spontanphagozytose	182
Bakteriotropine	186
Opsonine	189
Präzipitine — Methode der Auswertung präzipitierender Sera	190
Komplementbindung	193
A. Spezifische Komplementbindung	193
B. Unspezifische Komplementbindung	196
Anaphylaxie	197
Antianaphylaxie	202
Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie	205

VII. Experimentelle Chemotherapie.

Von weiland Professor Dr. P. Ehrlich, Frankfurt a. M.	211
1. Kurzer Überblick über die Geschichte der —	211
2. Untersuchungsmethodik und Technik	217
3. Allgemeine Grundprinzipien der Chemotherapie — Serumfestigkeit, wichtigstes Grundprinzip —, direkte und indirekte Wirkung, mutative Festigung, Kombinationstherapie	219

IX. Allgemeine Epidemiologie und Prophylaxe.

Von Professor Dr. Martin Hahn, Freiburg i. Br.	227
Begriffsbestimmung, Geschichtliches, Überblick	227
Forschungsmittel der Epidemiologie	235

Epidemiologische Einteilung der Infektionskrankheiten — Infektionsquellen, Infektionswege, disponierende Momente	237
Allgemeine Prophylaxe der Infektionskrankheiten — geschichtlicher Überblick, gesetzgeberische Maßnahmen, Anzeigepflicht, bakteriologische Diagnose, Bekämpfungsmaßnahmen, Absonderung, Desinfektion, andere Bekämpfungsmaßnahmen	255

X. Desinfektion (Entseuchung).

Von Professor Dr. W. Prausnitz, Graz 270

1. Einleitung	270
2. Verschiedene Desinfektionsarten und -methoden	272
A. Desinfektion durch hohe Temperaturen	273
B. Chemische Desinfektionsmittel — anorganische, organische	277
3. Prüfung der Desinfektionsmittel und Desinfektionsverfahren	282
4. Die Durchführung der Desinfektionsmaßregeln	286
5. Desinfektionsanstalten	298
6. Ungezieferbekämpfung	298

XI. Gesetzgebung.

Von Professor Dr. Karl Kiskalt, Kiel 303

1. Gesetz betreffend die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten vom 30. Juni 1900	309
2. Impfgesetz vom 8. April 1874	315
3. Preußisches Seuchengesetz (Gesetz betreffend die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten vom 28. August 1905)	315

XII. Methodik.

Von Professor Dr. R. Scheller, Breslau 322

1. Kapitel.	
Das Mikroskop — Stativ, optisches System, Beleuchtungsapparat, Ultramikroskop und die einfache Dunkelfeldbeleuchtung	322
2. Kapitel.	
Das mikroskopische Präparat — ungefärbtes, gefärbtes Präparat	333
Herstellung und Färbung von Ausstrichpräparaten	335
Herstellung und Färbung von Schnittpräparaten	341
A. Härten von Gewebstücken	341
B. Färbung von Schnittpräparaten	343
C. Spezielle Färbungsmethoden	344
I. Färbung der Polkörperchen	344
II. Chromatinfärbung	345
III. Färbung von Gonokokken nach Pappenheim-Saathoff	347
IV. Methode der Silberimprägnierung der Spirochäten in Schnitten nach Levaditi	348
V. Färbung säurefester Bakterien	348
3. Kapitel.	
Die Bakterienzüchtung	350
A. Nährbodenbereitung — Sterilisation der Gefäße und der Nährböden, Herstellung der Nährböden	350
B. Anwendung der Nährböden zur Züchtung und Isolierung der Bakterien	360
C. Herstellung von Spezialnährböden für einzelne Bakterienarten — Typhus-Koligruppe, Cholera vibrionen, Diphtheriebazillen, Tuberkelbazillen	372
D. Verfahren zur Erneuerung gebrauchter Nährböden	377
4. Kapitel.	
Methoden der Entnahme von Untersuchungsmaterial aus dem menschlichen Körper — Blut, Eiter, Sputum, Rachen- und Nasensekret, Exsudate und Transsudate, Fäzes, Urin	378
5. Kapitel.	
Der bakteriologische Tierversuch — Tierimpfung, Blutentnahme, Tiersektion	381

	Seite
6. Kapitel.	
Die bakteriologische Untersuchung des Wassers, des Bodens und der Luft	384
A. Die bakteriologische Wasseruntersuchung — Entnahme, Aussaat, Züchtung und Zählung der Keime, Bestimmung besonderer Keimarten	385
B. Die bakteriologische Bodenuntersuchung	388
C. Die bakteriologische Luftuntersuchung	388
7. Kapitel.	
Bakterienfiltration	390
8. Kapitel.	
Hilfsapparate der Bakteriologie	392

XIII. Bakterien in Luft, Wasser, Erdboden und Milch.

Von Professor Dr. H. Reichenbach, Göttingen	395
Bakterien in der Luft	395
Bakterien im Wasser	398
Bakterien im Erdboden	407
Bakterien in der Milch	412

Verzeichnis der Figuren und Abbildungen.

(Im allgemeinen Teil nach Kapiteln, im speziellen nach Krankheiten geordnet.)

A. Allgemeiner Teil.

- Agglutination S. 176, Fig. 1.
Bakterien. — Einschlüsse im Zellprotoplasma S. 27, Fig. 8.
— im Erdboden — Knöllchenbakterien S. 409, Fig. 1 und 2; *Bacillus mycoides* S. 410, Fig. 3; S. 411, Fig. 4; *Bacillus subtilis* S. 411, Fig. 5.
— Formen S. 17, Fig. 1; S. 18, Fig. 2; abweichende Formen S. 28, Fig. 9; S. 29, Fig. 10; S. 30, Fig. 11.
— Geißelbildung S. 25, Fig. 6; S. 26, Fig. 7.
— Kapselbildung S. 23, Fig. 4.
— Membran S. 22, Fig. 3.
— in Milch. — Ausstrichpräparat von saurer Milch S. 414, Fig. 8; *Bacillus acidi lactici* S. 413, Fig. 7; Buttersäurebazillen mit Sporen S. 414, Fig. 9; *Streptococcus lacticus* S. 413, Fig. 6.
— Sporenbildung S. 24, Fig. 5.
— Stickstoff — Kreislauf durch Bakterienzersetzung S. 48, Fig. 12.
Desinfektion. — Apparate. — Apparat zur Demonstration der nachteiligen Wirkung von Luft in Dampfdesinfektionsapparaten S. 274, Fig. 1; fahrbarer Dampfdesinfektionsapparat S. 275, Fig. 2; stabiler Dampfdesinfektionsapparat S. 276, Fig. 3; Schema eines Desinfektionsapparates S. 276, Fig. 4; Sterilisationsapparat S. 277, Fig. 5; Schema des Sterilisationskastens S. 277, Fig. 6; Rubners Universal-Dampf- und Formalin-Desinfektionsapparat S. 281, Fig. 7; Rubners Formaldehyd- und Dampfdesinfektor S. 282, Fig. 8; Ohlmüllers Apparat S. 284, Fig. 9; Maximalthermometer S. 284, Fig. 10; Lütethermometer S. 284, Fig. 11; Scherings kombinierter „Äskulap“ S. 292, Fig. 14; Flüggescher Apparat S. 292, Fig. 15; Apparat „Berolina“ von Proskauer-Elsner S. 292, Fig. 16; Prausnitzscher Apparat S. 292, Fig. 17; Apparat von Czaplewski S. 292, Fig. 18; Ammoniakapparat S. 293, Fig. 19; Ammoniakuffengefäß S. 293, Fig. 20; Kastendesinfektion nach Prausnitz S. 293, Fig. 21; Stichersehes Röhrchen S. 285, Fig. 12.
— Desinfektionsanstalt. — Schnitt S. 299, Fig. 25; Grundriß S. 299, Fig. 26.
— Desinfektorenausrüstung nach Flügge-Gruber S. 294, Fig. 22; nach Czaplewski S. 294, Fig. 23.
— Sterilisation S. 285, Fig. 13.
— Wandtafel nach Friedberger für Desinfektionsschulen S. 295, Fig. 24.
Gesetzgebung. — Brunnenschließung S. 318, Fig. 2.
— bei Typhus S. 308, Fig. 1.
Immunität. Rezeptoren S. 209, Fig. 2.
Methodik. Abbescher Beleuchtungsapparat S. 328, Fig. 5; Kondensator S. 328, Fig. 6; Beugung des Lichtes S. 330, Fig. 7.
— Anaerobenapparat nach Botkin S. 371, Fig. 22.
— Anaerobenzüchtung in der Petrischale nach O. Lentz S. 370, Fig. 19; in Reagenzgläsern S. 371, Fig. 20; im Glaskolben S. 371, Fig. 21.
— Bakterienfilterkerzen S. 390, Fig. 32.
— Bakterienfiltration. — Reichelsches Filter S. 390, Fig. 34; Maassensches Filter S. 390, Fig. 35.
— Beweglicher Objektstisch S. 323, Fig. 1.
— Brutschrank S. 364, Fig. 15.
— Buchnerröhrchen zur Anaerobenzüchtung S. 370, Fig. 18a und b.
— Darstellung des Ganges der Lichtstrahlen S. 325, Fig. 3; S. 326, Fig. 4.

- Methodik. Dialysator nach Proskauer S. 392, Fig. 37.
- Ehrlichsche Pinzette S. 366, Fig. 16.
 - Erdbohrer nach Fraenkel S. 388, Fig. 29.
 - Filtrationsmethode von M. Ficker S. 389, Fig. 31.
 - Filtrierabfüllvorrichtung nach Uhlenhuth und Weidanz mit Berkefeldscher Kerze S. 391, Fig. 36.
 - Frigoapparat S. 394, Fig. 39.
 - Hessescher Apparat S. 389, Fig. 30.
 - Kapillaren zur Blutentnahme S. 379, Fig. 23.
 - Kollescher Nadelhalter S. 361, Fig. 13.
 - Liliputbogenlampe S. 332, Fig. 12.
 - Mikroskopbrutschrank S. 323, Fig. 2.
 - Platinösenmaßstab nach Czaplewski S. 361, Fig. 14.
 - Pukallsches Tonfilter S. 390, Fig. 33.
 - Schalen für Massenkulturen nach Kolle S. 368, Fig. 17.
 - Spiegelkondensator S. 332, Fig. 10.
 - Spiralthermoregulator S. 365, Fig. 15a.
 - Strahlengang im Paraboloidkondensator S. 331, Fig. 8; S. 332, Fig. 9.
 - Thermoregulator S. 365, Fig. 15b.
 - Trichterblende S. 332, Fig. 11.
 - Uhlenhuthsche Schüttelapparat S. 393, Fig. 38.
 - Versandgefäße für Sputum S. 380, Fig. 24; für Diphtherie S. 380, Fig. 25; für infektiösen Stuhl S. 381, Fig. 26.
 - Wolffhügels Plattenzählapparat S. 385, Fig. 27.
 - Zählvorrichtung nach Lafar S. 386, Fig. 28.
- Pilze. *Humaria convexula* — Askusfrucht S. 73, Fig. 8.
- Konidienbildung, allgemeine S. 71, Fig. 6; bei *Penicillium* und Askosporen bei *Aspergillus glaucus* S. 72, Fig. 7.
 - Sporangienträger S. 70, Fig. 5.
 - Sporenbildung S. 67, Fig. 2; Zygosporienbildung, Azygosporienbildung S. 69, Fig. 4.
 - Tröpfchenkultur S. 76, Fig. 9.
 - Vermehrung, geschlechtliche S. 68, Fig. 3.
- Protozoen. Achsenfaden S. 104, Fig. 22.
- Auswandern der Sekundärkerne aus dem polyenergiden Primärkern S. 96, Fig. 9.
 - Basalkörner S. 104, Fig. 23.
 - Befruchtung S. 114, Fig. 38.
 - Bewegungsstadium S. 100, Fig. 15.
 - *Chlamydomyces schaudinni* S. 96, Fig. 10.
 - *Cystostom* S. 108, Fig. 28.
 - Entwicklungsstadium der Amöbe S. 92, Fig. 3 und 4.
 - Fibrillensystem S. 98, Fig. 13.
 - Fortpflanzung der Gameten S. 116, Fig. 41.
 - Gameten verschiedener Gregarinen S. 117, Fig. 42.
 - Geißeln S. 97, Fig. 11; S. 102, Fig. 18 und 19; S. 104, Fig. 21.
 - Gleitende Bewegung mit Ausscheidung einer Gallertspur S. 105, Fig. 24.
 - Isogame Konjugation der Infusorien S. 119, Fig. 44.
 - Kernbildung S. 95, Fig. 8.
 - Kernteilung S. 93, Fig. 5; S. 94, Fig. 6 und 7; S. 103, Fig. 20; S. 120, Fig. 45 und 46.
 - Knospungsteilung S. 111, Fig. 35.
 - Menschliche Dysenterieamöbe S. 91, Fig. 2.
 - Nahrungsaufnahme S. 106, Fig. 25 und 26.
 - *Nyctotherus cordiformis* S. 108, Fig. 29.
 - Oogame Befruchtung S. 118, Fig. 43.
 - Pseudopodien S. 100, Fig. 16; bei Amöben S. 101, Fig. 17.
 - Pseudopodien und Verdauung S. 107, Fig. 27.
 - Schaumstruktur des Protoplasmas S. 91, Fig. 1.
 - Sporen S. 98, Fig. 12.
 - Trypanosomenformen S. 113, Fig. 37.
 - Umrisse der Mittelwerte S. 123, Fig. 48.
 - Variation der Linie S. 123, Fig. 49.
 - Variationsbreite reiner Linie S. 124, Fig. 50.
 - Verdauung S. 108, Fig. 30; pulsierende Vakuole S. 109, Fig. 31.

- Protozoen. Verlauf der Myoneme S. 99, Fig. 14.
— Verschmelzungsstadium S. 116, Fig. 40.
— Zellteilung S. 110, Fig. 32 und 33, S. 111, Fig. 34; S. 115, Fig. 39.
— Zerfallsteilung S. 112, Fig. 36.
— Zeugungskreis S. 121, Fig. 47.
Schimmel. Favushaar S. 82, Fig. 2.
— Mikrosporichaar S. 84, Fig. 3.
— Mikrosporon Audouini — Sabouraud S. 85, Fig. 6.
— Myzel von Favus S. 82, Fig. 1.
— Sporenbildung S. 84, Fig. 4 und 5.
Soorpilze S. 87, Fig. 7.
Soor auf Gelatine S. 88, Fig. 8.
-



Allgemeiner Teil.



Geschichte der epidemiologischen Forschungen.

Von

Professor Dr. **Karl Kißkalt**,
Königsberg i. Pr.

Alt wie das Leben auf der Erde sind die Krankheiten; und lange vor der Bildung von Lebensgenossenschaften unter Tieren und Menschen hat es ansteckende Krankheiten gegeben. Auch unter einsam lebenden Tieren finden wir sie und ganze Wildbestände können in kurzer Zeit einer Seuche zum Opfer fallen. Mit dem engeren Zusammenleben in Gehöften, Dörfern und Städten vermehrte sich natürlich für den Menschen die Gefahr ihrer Übertragung, aber gleichzeitig gab die nun mögliche Arbeitsteilung einzelnen Personen mehr Muße, über die Entstehung der Seuche und die Möglichkeit ihrer Verhinderung nachzudenken. Die Frage: wie kommt es, daß Menschen im besten Lebensalter plötzlich unter Fieber und Schwächezuständen dahinsiechen, ja daß ganze Dörfer und Städte verödet werden, hat die größten Denker beschäftigt; aber erst der neusten Zeit ist es gelungen, Licht darüber zu verbreiten und wirksame Mittel zur Verhütung der Seuchen anzugeben.

Auf dem untersten Naturzustande steht der Mensch der Krankheit, die seinen Genossen oder den ganzen Stamm ergreift, hilflos gegenüber. Es sind ihm übelwollende Menschen, die sie in ihn hineingezaubert haben, oder böartige Krankheitsdämonen; es gilt, mit Hilfe des Zauberers die Ursache zu ermitteln und entweder die Feinde zu vernichten oder die Dämonen mit List oder Gewalt auszutreiben. Der Gedanke an Ansteckung ist durchaus nicht so naheliegend, wie man glauben könnte: noch vor kurzem machte es z. B. in China beim Auftreten der exquisit übertragbaren Lungenpest viele Mühe, die Bevölkerung zum Meiden der Kranken zu veranlassen. In einem vorgeschrittenen Stadium sind es Götter, die die Krankheiten schicken: Apoll sendet seine verderbenbringenden Pfeile in das Lager der Griechen, die die Tochter seines Priesters entführt haben; die Philister werden von der Hand des Herrn geschlagen, weil sie die Bundeslade geraubt haben. Ein Anlaß findet sich immer: als die Bundeslade zurückgegeben wird, überträgt sich die Krankheit auf die Israeliten aus dem Grunde, weil eine Anzahl davon sie angesehen haben; und eine andere Seuche bricht

unter David aus, weil er eine Volkszählung zwecks Feststellung der Wehrfähigkeit des Landes vornehmen ließ. — Viel wertvoller als alle diese Vermutungen sind uns heutzutage einige andere anscheinend nebensächliche Angaben. So erfahren wir, daß die Philister goldene Mäuse und Beulen stifteten und können daraus mit größter Wahrscheinlichkeit schließen, daß es sich schon damals um die auch heute Pest genannte Krankheit handelte.

Auch bei den späteren Völkern finden wir derartige Meinungen noch verbreitet bis auf unsere Tage. In der wissenschaftlichen Diskussion jedoch spielen sie schon bei den Griechen keine Rolle mehr. Nach Hippokrates (460—377) entstehen epidemische Krankheiten teils durch den Wechsel der Jahreszeiten — denn ihr Charakter ist überhaupt von großem Einfluß auf die Mischung der Säfte und dem periodischen Wechsel in der Natur, dem Makrokosmos, entspricht ein solcher im Menschen, dem Mikrokosmos —, teils durch die schädliche Beschaffenheit der Luft. Diese wird verdorben durch Emanationen stehender Gewässer und Sümpfe, Überschwemmungen, Verwesungsdünste der unbeerdigten Leichen von Menschen und Tieren. In letzterer Weise erklärte man die größere Häufigkeit der Seuchen in Kriegen, die wir heutzutage auf Verschleppung und soziales Elend, insbesondere Unreinlichkeit zurückführen. Während ihres Herrschens soll man bei der gewohnten Lebensweise bleiben, jedoch die Nahrung vermindern, um das Atembedürfnis zu beschränken. Doch wird auch auf individuelle Verschiedenheiten aufmerksam gemacht: die einen sind zu der einen, die anderen zu der anderen Jahreszeit mehr disponiert. — Die Seuche des Thukydides (430 v. Chr.) entstand nach den einen durch Vergiftung der Brunnen, nach den anderen durch Verderbnis der Luft infolge der Anhäufung belagerter Menschenmengen in der Stadt, und verbreitete sich durch Ansteckung. Wir sehen hier einen gewaltigen Fortschritt in der Trennung der beiden Faktoren: neben den Spekulationen über Entstehung tritt der Begriff der Weiterverbreitung, besonders der Ansteckung hervor und dies bedeutet einen ungeheueren Gewinn gegenüber dem Denken der Naturvölker; denn damit war man auf die Mittel der Bekämpfung hingewiesen. Auch die Kenntnis der Immunität nach überstandener Krankheit ist vorhanden.

Daneben finden wir bei den griechischen und römischen Ärzten noch als Ursachen angeführt: Naturereignisse, deren Ursachen wie den Makrokosmos so auch den Mikrokosmos betreffen, wie Erdbeben, Überschwemmungen, ungewöhnliche Hitze; ferner verdorbene Nahrungsmittel, Hungersnöte usw. Aber ganz leise regt sich daneben eine Lehre, die schließlich die herrschende werden sollte, die vom *Contagium animatum*, der Varro (de re rustica) mit den Worten Ausdruck gibt: Die Luft an Sümpfen ist sehr schlecht, weil dort winzig kleine Tiere erzeugt werden, die kaum zu sehen sind, aber durch die Luft leicht in Körper und Nase eindringen und schwere Krankheiten erzeugen. Diese Ansicht ging niemals wieder ganz verloren; wir finden sie bei fast allen späteren Schriftstellern neben anderen angeführt.

Eine hoch zu veranschlagende Schwierigkeit erwuchs im Altertum auch daraus, daß es keine Differentialdiagnose der schweren epidemischen Krankheiten gab, während wir heute wissen, daß z. B. das Fleckfieber eine ganz andere Verbreitungsweise hat als die Drüsen- oder die Lungenpest oder der Unterleibstypus: für Galen (130—200

n. Chr.) war eine Krankheit, die viele Personen ergriff, epidemisch; starben auch viele daran, so war es die Pest.

Schwere Seuchen verheerten in den nächsten Jahrhunderten das römische Reich und trugen nicht wenig zu seinem Untergange bei, da es nicht mehr genug Menschen liefern konnte, um den Einfällen der Barbaren zu widerstehen. Bei der Pest des Justinian (542), einer Bubonenpestepidemie, starben, als die Krankheit auf der Höhe war, jeden Tag Tausende; als es an Totengräbern fehlte, hob man von den Türmen der sykäischen Mauer die Dächer ab, füllte das Innere mit Leichen und deckte sie wieder zu, so daß der Verwesungsgestank sich in der ganzen Stadt verbreitete; auch füllte man Lastschiffe mit Leichen und ließ sie ins Meer hinaustreiben. Die Ursache wurde vom Volke in Gespenstern gesucht, die die Menschen umbrachten; von den Schriftstellern in ungewöhnlichen Naturereignissen, atmosphärischen Phänomenen, Erdbeben. Besonders auffallend war, daß die Krankheit sich nicht von Person zu Person übertrug, eine Tatsache, die geeignet war, an der früher erworbenen Erkenntnis von der Bedeutung der Ansteckung überhaupt irre zu machen, die wir aber nach unseren heutigen Kenntnissen wohl erklären können.

Im Mittelalter wurde die arabische Medizin auch für die Völker des Abendlandes maßgebend. Mit ihr kam ein neues Element in die epidemiologische Forschung, das hierin früher höchstens bei den Römern eine geringe Rolle spielte, die Astrologie. Der Anblick der Gestirne in den klaren Wüstennächten übte einen mächtigen Einfluß auf das Volk aus; sie glaubten zu ahnen, daß enge Beziehungen zwischen ihrem Laufe und unseren Geschicken beständen und daß man, wenn man ersteren kenne, auch letztere voraussagen könne. Das Abendland nahm diese Lehre begierig auf: bis in das 16. Jahrhundert hinein blieb sie herrschend und auch dann bestand sie noch fort, so daß noch Ende des 17. Jahrhunderts der statistische Beweis geliefert werden mußte, daß zwischen Gestirnen und Krankheiten kein Zusammenhang bestehe. Sonne und Mond und die Planeten haben ihre bestimmten Eigenschaften; die Sternbilder sind ihre Häuser und je nachdem die beweglichen Gestirne in das eine oder andere eintreten, wird ihre Wirksamkeit vermehrt oder vermindert. Betritt die Sonne das Sternbild des Widders, so entstehen durch diese Konstellation große Veränderungen in der Luft, welche die Säfte der Erde auspressen, die Pflanzen wachsen lassen, den neuen Wein zum Gären bringen und nicht minder die Säfte des Körpers durchwühlen. Ende Oktober geht der Orion am Abend auf, während die Sonne im Skorpion steht, dem Hauptfeinde des Orion; dadurch entstehen heftige Stürme. Die Luft aber, dieser feine und subtile Stoff, kann durch den Einfluß der Gestirne pestbringend verdorben werden. Daraus ergibt sich, fügt noch im 17. Jahrhundert ein Arzt solchen Ausführungen bei, daß die Kenntnis der Astrologie für den Arzt so wichtig ist, daß der, der sie nicht besitzt, dieses Namens gänzlich unwürdig ist. — Daneben spielen bei den Arabern und im Mittelalter noch Wunder und Zaubereien eine Rolle; auch die Bedeutung der Ansteckung ist für eine Anzahl Krankheiten bekannt. Charakteristisch ist aber, daß sie der berühmte Rhazes (850—923) in seiner ausgezeichneten Schrift über die Pocken hier noch nicht kennt, sondern die Krankheit als notwendige Gärung des während der Gravidität auf den kindlichen Körper über-

gegangenen Menstrualblutes hinstellt, gleichzeitig ein Hinweis, wie verbreitet die Seuche damals war. Aber auch damals traten richtige Vermutungen hervor: Avicenna († um 1037) glaubte, daß bei ansteckenden Krankheiten gewisse, von den Kranken herrührende Produkte in das Trinkwasser oder den Boden gelangen und sieht darin die richtige Quelle ihrer Vervielfältigung.

Das Mittelalter ist reich an Seuchen; aber selten ist im einzelnen Falle heutzutage zu sagen, um welche es sich gehandelt hat. Wir erfahren zwar von den angeblichen Ursachen, aber eine Beschreibung der Symptome fehlt meist und wenn das große Sterben begann, machte man kaum einen Unterschied zwischen Verhüngerten und an der Seuche Gestorbenen. Eine Seuche jedoch hat wie keine andere die Erinnerung der Menschen gefangen genommen: der schwarze Tod (1346—1352), den wir heute wohl mit Sicherheit mit der Lungenpest identifizieren können. Die Krankheit begann oft mitten im vollsten Wohlbefinden mit Bluthusten und endete manchmal fast sofort, meist erst nach 3 Tagen tödlich; zeitweise verliefen die Fälle auch als Drüsenpest. Die Krankheit verbreitete sich vom Orient aus nicht schnell, aber mit unfehlbarer Sicherheit über alle Ortschaften Europas. In Florenz erlagen angeblich 100 000 Menschen der Seuche, in Siena 80 000; in Avignon in den ersten 3 Tagen 1800, im ganzen in 7 Monaten 150 000; in Oxford blieben von 30 000 Studenten kaum 10 000 übrig. Im ganzen schätzt man, daß ein Viertel der damals lebenden Menschheit starb.

Auch hier fanden die Astrologen eine Ursache: sie lag in der Konjunktion der drei oberen Planeten Saturn, Jupiter und Mars unter dem 14. Grade des Wassermanns. Die ungeheurere Ansteckungsgefahr war allgemein bekannt und noch mehr: die Möglichkeit der Verschleppung durch Gesunde und durch Waren. Aber in Zeiten der Erregung sinkt das Denken der Masse auf niedrigere Stufen zurück: und man suchte die Menschen, die die Brunnen vergiftet haben sollten, die mit stechenden Instrumenten und Salben in der Stadt herumgingen, um ihre Mitmenschen zu erwürgen; und mit Hilfe der Tortur fand man sie leicht.

Der Einzelne suchte sich von der Krankheit vor allem durch die Flucht zu schützen. Andere trugen Blumen, wohlriechende Kräuter und Spezereien mit sich, um das Hirn zu stärken, da die ganze Luft verdorben sei. Die Städte aber schlossen sich nach außen hin ab. Mehrmals glückte dieser Versuch schon damals, und nachdem er im Laufe der Zeit systematisch zum Quarantänensystem ausgebaut worden war, hat dieses sicher oftmals vor Epidemien geschützt, denn die Pest dauerte noch lange fort; 1625 starben in London noch 35 417 Personen daran; erst im Laufe des 19. Jahrhunderts verschwand die Krankheit aus Europa, um aber von ihren Herden aus immer wieder neue Vorstöße zu machen.

Eine andere für das Mittelalter charakteristische Krankheit ist der Aussatz. Schon zur Zeit der Völkerwanderung in Mitteleuropa heimisch, hat er sich besonders zur Zeit der Kreuzzüge ausgebreitet. Seine Ansteckungsfähigkeit ist bereits im alten Testament erwähnt und diese Kenntnis hat sich niemals verloren. So gelang es den rigorosen Isolierungsmaßregeln, die Krankheit schließlich zum Erlöschen zu bringen. — Mit wie großen Schwierigkeiten man aber bei der Erforschung, ob eine Krankheit übertragbar sei oder nicht, zu kämpfen

hatte, erkennt man bei Betrachtung des Ergotismus, der für die damalige Zeit kein unterscheidendes Kennzeichen gegenüber ansteckenden Krankheiten hatte.

Von anderen schweren Epidemien, die Europa damals heimgesucht haben, sei noch der englische Schweiß erwähnt, der sich in fünf schweren Seuchenzügen zwischen 1486 und 1551 in England und auf dem Kontinente mit ausnehmender Heftigkeit ausbreitete, um schnell wieder zu erlöschen.

An der Grenze zweier Zeitalter auch im medizinischen Denken steht das Auftreten der Syphilis. Diese Krankheit wurde wahrscheinlich von Matrosen des Kolumbus aus Amerika eingeschleppt und breitete sich besonders durch die folgenden Kriege, unterstützt durch die allgemeine Zügellosigkeit, schnell und mit furchtbar heftigen Formen aus. Auch diesmal fand die Astrologie eine Ursache, und zwar in der Konjunktion des Saturn und Mars am 25. November 1484, nebst zwei Mondfinsternissen, von denen die eine im Stier (= Hals), die andere im Skorpion (= Genitalien) erfolgte. Aber ihre Zeit war fast abgelaufen; eine neue Zeit hatte für die Naturwissenschaften begonnen. Von vielen Seiten erhoben sich Widersprüche nicht nur gegen diese Deutung, sondern gegen die Astrologie überhaupt; der große Paracelsus konnte gegen sie das schöne Wort aussprechen: „Das Kind bedarf keiner Gestirne noch Planeten; seine Mutter ist sein Planet und sein Stern“; und zahlreiche Ärzte führten wie er den Kampf gegen ihre Torheiten.

Eine mächtige Förderung entstand der Epidemiologie durch die Arbeiten Fracastoros, der die wissenschaftliche Epidemiographie begründete und gleichzeitig von der echten Pest bis dahin ebenfalls von den Ärzten als Pest bezeichnete schwere Krankheiten abtrennte und als pestilenzielles oder malignes Fieber bezeichnete, ein Sammelname für Fleckfieber, Typhus usw. (1546); allerdings nur als leichtere Abarten der ersteren, aus der sich je nach zeitlichen und örtlichen Verhältnissen die schwerere entwickeln könne. — Ferner präzierte er genauer die Begriffe des Contagium und des Miasma (s. später).

Die nächste Periode wurde durch die Lehren Sydenhams über die epidemische Konstitution eingeleitet (1666). Er unterscheidet eine *Constitutio annua*, d. h. Abhängigkeit der Krankheiten von Witterung und Jahreszeit, z. B. der Malaria, und eine *Constitutio epidemica* durch unbekannte Ursachen, durch eine verborgene unerklärliche Änderung in dem Inneren des Erdkörpers und durch Ausflüsse aus demselben, die eine Verunreinigung der Atmosphäre zur Folge habe. Daraus entsteht eine bestimmte Hauptkrankheit; außerdem aber nehmen die schon ohnehin vorhandenen denselben Charakter an. Die zahlreichen Seuchen dieses und des folgenden Jahrhunderts, unter denen das Fleckfieber eine hervorragende Rolle spielte und die Pest allmählich zurücktrat, gaben daneben zu vielen anderen Annahmen Veranlassung. Der Zorn Gottes über die sündige Welt wurde der geistigen Richtung der Zeit entsprechend auch von Ärzten oft als Ursache angeführt. Daneben suchte man durch historische Arbeiten den Verlauf und daraus die Entstehung von Seuchen zu erforschen. Vor allem aber erhielt die Lehre vom *Contagium vivum* neue Nahrung. Athanasius Kircher sah im Jahre 1658 mit dem Mikroskope in faulender Materie, sowie im Blute und dem Buboneneiter Pestkranker zahllose „kleine Würmchen“, die er mit der herrschenden Pest in Zusammen-

hang brachte. Dies Unternehmen war ein Versuch mit untauglichen Mitteln, die Lehre von der *Pathologia animata* zu beweisen; denn was der geistvolle Forscher mit seinem Mikroskop sah, können nur Blutkörperchen gewesen sein. Seine Nachfolger verfielen in den Fehler, der bei solchen Gelegenheiten stets gemacht wurde: sie suchten und fanden bei allen möglichen Krankheiten ähnliche Gebilde und sprachen sie für die Erreger selbst von Gicht und Epilepsie an, ohne Kontrolluntersuchungen zu machen. So war es leicht, die Lehre zu widerlegen, so daß sie gegen Ende des 18. Jahrhunderts allen Boden verloren hatte. Dagegen war kurz nach der Zeit von Kirchers Untersuchungen eine Entdeckung gemacht worden, die viel später die Lösung des Rätsels bringen sollte: im Jahre 1675 sah Leeuwenhoek mit Hilfe des von ihm verbesserten Mikroskopes als erster Bakterien im Speichel, Zahnschleim und Darminhalt, ohne jedoch in ihnen Krankheitserreger oder Verwandte von solchen anzunehmen.

Die Bekämpfung der Seuchen geschah in diesem Zeitraum noch mehr als früher durch oft rigoros durchgeführte Quarantänemaßnahmen; oft finden wir Meldepflicht vorgeschrieben, ferner Isolierung Kranker und Verdächtiger, Vermeidung von Volksansammlungen usw. Die Desinfektion suchte man durch Räuchern mit Holzrauch, Essig oder Schwefel, später mit Chlor und Salpeterdämpfen, durchzuführen; außerdem durch Lüften; der Einzelne suchte sich durch Wohlgerüche zu schützen. Wenn aber alle Maßnahmen nichts halfen, so kam dies durch die Unzulänglichkeit der Absperrung, die sich nur gegen den Verkehr auf den Straßen richtete, von der ungenügenden Wirkung der Desinfektionsmittel, der mangelhaften Diagnostik, schlechter Versorgung mit Ärzten und den üblen sozialen Zuständen in Verbindung mit Unwissenheit und Aberglaube der großen Massen. Erst gegen Ende des 8. Jahrhunderts, als man den Menschen wieder als Menschen achten lernte, wurden die Verordnungen wieder milder, und man suchte durch Hebung der Bildung und Arbeitsamkeit die Masse zu fördern. Doch alle diese Knospen wurden durch die folgenden Kriege und die Verarmung gestört.

Einen gewaltigen Fortschritt hat aber das scheidende 18. Jahrhundert noch gebracht: die Einführung der Schutzpockenimpfung durch Jenner (1796), die das erste Beispiel einer schnellen und radikalen Ausrottung einer Seuche bringen sollte.

Die erste Hälfte des 19. Jahrhunderts zeitigte keine Fortschritte auf dem Gebiete der epidemiologischen Forschung; fast nur die wüsten Spekulationen der sogenannten Naturphilosophie ließen sich vernehmen. Dagegen sollte der Aufschwung der pathologischen Anatomie von großer Bedeutung werden, ebenso die genauere Erforschung der Krankheitsbilder, wie der sich ausbreitenden Diphtherie und des „Typhus“, der in drei gänzlich verschiedenen Krankheiten: den Unterleibstyphus, das Fleckfieber und das Rückfallfieber getrennt werden konnte. Besonders nahm die damals zum ersten Male in Europa eindringende Cholera (in Deutschland 1831, 1849 usw.) das Interesse der Epidemiologen in Anspruch. Oft war die Übertragung von Person zu Person nachweisbar; oft aber schien es unfäßlich, warum ein Mensch erkrankte, obwohl er keinen Umgang mit Kranken hatte und seine ganze, unter denselben Verhältnissen lebende Umgebung gesund blieb. Die ärztliche Welt teilte sich in Kontagionisten und Miasmatischer, je nach ihrer

Anschauung über die betreffende Seuche. Unter Contagium, das z. B. bei der Syphilis allgemein anerkannt wurde, verstand man ein krankhaftes Erzeugnis eines lebenden tierischen Körpers, welches die Fähigkeit besitzen sollte, dieselbe Krankheit hervorzubringen, wenn es mit dem Körper eines zur Ansteckung disponierten Individuums in Berührung gelangte. Miasma, Luftverunreinigung, dagegen entstehe z. B. bei der Malaria aus der toten Natur und könne sich von dem befallenen Körper nicht auf einen anderen fortpflanzen. — Es läßt sich leicht einsehen, daß bei dem Versuche zur Bekämpfung der Krankheiten diese noch größtenteils von Fracastoro herrührenden Begriffe von größter Bedeutung waren.

Besonders eingehende Beobachtungen über die Verbreitung von Cholera und Typhus stellte der Forscher an, dessen Genie die Hygiene aus einer medizinischen Polizei erst zur Wissenschaft gemacht, hat, Max v. Pettenkofer (1818—1901). Wenn auch der enge Zusammenhang zwischen Bodenluft, Grundwasser und Infektionskrankheiten, auf den seine Untersuchungen hinzielten, schließlich keine Anerkennung gefunden hat, so haben sie doch der epidemiologischen Forschung einen gewaltigen Anstoß gegeben. Ganz besonders wichtig sind aber die praktischen Folgerungen gewesen, die er aus seinen Lehren zog: das große Reinemachen unserer Städte von dem Schmutze der Jahrhunderte begann, neue Wasserversorgungen wurden eingeführt und durch diese Maßnahmen der Gesundheitszustand in ungeahnter Weise verbessert.

Neben den herrschenden Theorien erhob jedoch mehr und mehr die Lehre vom Contagium vivum ihr Haupt. Von großer Bedeutung war die Wiederentdeckung der Krätzmilbe (1834), ferner die Entdeckung von Pilzen als Erreger von Hautkrankheiten und eines Pilzes als Erreger der Muscardine, einer bis dahin für miasmatisch-kontagiös geltenden Krankheit der Seitenraupen. Henle konnte nicht nur die Meinung aussprechen, daß Vertreter der niederen Pflanzenwelt, die man damals immer besser kennen lernte, das Contagium sein könnten, sondern er gab gleichzeitig die Kriterien an, nach denen man würde beurteilen können, ob die eventuell gefundenen Parasiten tatsächlich das Contagium seien: sie müßten sich konstant in den kontagiösen Materien vorfinden; da sie aber hier vielleicht Begleiterscheinungen seien, müsse man sie aus der umgebenden Materie isolieren und eines jeden Kräfte besonders beobachten, „ein Versuch, auf den man wohl verzichten muß“. — Henles Forderungen decken sich vollkommen mit den heute maßgebenden; nur gelang es ihm nicht, sie zu beweisen, so daß seine Ideen nicht die nötige Beachtung fanden.

Um diese Zeit traf die Lehre von der Entstehung der Krankheiten zusammen mit einer anderen Wissenschaft, die sich zunächst selbstständig entwickelt hatte. Seit langem waren zahlreiche Fieber mit der Fäulnis in Verbindung gebracht und danach sogar die Therapie eingerichtet worden. Für die Fäulnis und die Gärung gelang es aber gerade damals, die Ursachen nachzuweisen. Schon früher war behauptet worden, daß die dabei mit dem Mikroskop gefundenen Lebewesen sich nicht durch Urzeugung aus der toten Materie entwickelt hätten, sondern von außen eingedrungen wären; besonders Spallanzani brachte im 18. Jahrhundert schlagende Beweise dafür. Auch die von Schwann 1837 gemachte Entdeckung der Natur der

Hefe brachte neues Licht. Doch konnten alle Einwände erst als widerlegt gelten, als es 1860 Hoffmann, 1861 Pasteur gelang zu zeigen, daß ein gekochtes Infus in einem Kolben angesetzt frei von Mikroorganismen bliebe, selbst bei Zutritt von Luft, wenn man nur das Hineingelangen von Staub verhinderte. Gleichzeitig bewies Pasteur durch mikroskopische Untersuchung, daß die Luftstäubchen von Mikroorganismen wimmelten und daß Spuren davon genüßten, um das Infus zu zersetzen. Weiterhin fand er, daß die verschiedenen Krankheiten des Weines und des Bieres jedesmal durch ganz bestimmte Mikroorganismen bedingt seien und daß vielen anderen Gärungen, wie der Milchsäure- und der Buttersäuregärung, spezifische Mikroorganismen zukämen. Auf diesen Untersuchungen fußend führte Lister (1867) das Karbol in die Wundbehandlung ein. Die Resultate der Antisepsis haben zu einem unerhörten Aufschwunge der Chirurgie geführt aber für die Entwicklung der Epidemiologie zunächst wenig Bedeutung gehabt; im Gegenteil: da es sich zeigte, daß auch unter den Karbolverbänden sich Bakterien fanden, wurden sie manchmal sogar als Gegenbeweis angeführt; über die Unterschiede in der Art und Widerstandsfähigkeit hatte man noch keine Erfahrungen. Die Stunde der großen Entdeckung war gekommen, aber der Mann fehlte noch, der sie hätte machen können.

Allerdings waren wieder neue Befunde gemacht worden, daß Bakterien Krankheitserreger sein könnten. Pollender und Davaine hatten seit 1849 den Milzbrandbazillus als pflanzliche Gebilde erkannt; Davaine 13 Jahre später nachgewiesen, daß auch sehr starke Verdünnungen des Blutes die Krankheit hervorriefen, wenn es nur die Stäbchen enthielt; doch war man bei Nachprüfungen nicht imstande, Versuchsfehler zu vermeiden, so daß die Ätiologie der Krankheit nach wie vor sehr fraglich blieb; ja noch im Geburtsjahre der modernen Bakteriologie konnte sie ein Forscher wieder für Kristalle erklären. Von großer Wichtigkeit war ferner die Auffindung von Spirochäten im Blute Rekurrenkrankter durch Obermeier. Wie leicht bei dem damaligen Stande der Wissenschaft Versuchsfehler möglich waren, zeigten die Versuche Halliers (1866), die viel Aufsehen erregten: er strich Stuhl und Organe von Typhus- und Choleraleichen, Blut von Scharlach- und Masernkranken, Pockeneiter usw. auf Nährböden aus Stärkekleister aus und sah die darau gewachsenen Schimmelpilze als die Erreger der betreffenden Krankheit an. — Besser begründet waren die Befunde von Bakterien im Eiter, die Rindfleisch, Klebs u. a. machten. Hiergegen wurde besonders eingewendet, daß diese sich nicht von den bei anderen Krankheiten und den in der freien Natur gefundenen gänzlich harmlosen unterschieden, also etwas Sekundäres sein könnten. Nicht einmal daß es verschiedene Arten von Bakterien gab, stand fest. Zwar wurde diese Tatsache von Ferdinand Cohn äußerst wahrscheinlich gemacht, aber noch 1874 konnte Billroth die *Coccobacteria septica* beschreiben, die die Wundinfektion hervorrufen und je nach ihrem Aufenthaltsgestalt und Eigenschaften ändern sollte. Und auf der anderen Seite dachte man für viele Infektionskrankheiten gar nicht an eine derartige Erklärung, sondern hielt noch an der Theorie des Miasmas fest.

Kein größerer Fortschritt ist jemals in der medizinischen Wissenschaft gemacht worden, als der, der an den Namen Robert Koch geknüpft ist.

Um seine Bedeutung beurteilen zu können, seien zwei Versuche zur Erforschung von Epidemien vor und nach seiner Tätigkeit geschildert.

Im Jahre 1848 brach in Oberschlesien der „Hungertyphus“ aus; Rudolf Virchow wurde von der Regierung zu seiner Erforschung dorthin geschickt. In einer berühmt gewordenen Arbeit diskutierte er als Ursachen: den Zustand der Erdoberfläche, die Vegetation, die Temperatur der Luft, ihren Wassergehalt, ihren Druck, auch ihre Elektrizität; und als Endursache glaubte er annehmen zu dürfen, daß sich unter dem Zusammenstoß polarer und äquatorialer Luftströme aus den Zersetzungsprodukten der Wohnungsluft (Ausdünstungen der Menschen, des Sauerkrautes usw.) ein Miasma bildete, das in Zusammenhang mit der Hungersnot die Seuche hervorrief.

Man sieht: keinerlei Fortschritt gegenüber den Anschauungen der Zeit von Hippokrates. Allerdings besaß die Zeit für den genialen Forscher auch keine anderen Hilfsmittel als die, mit denen er die erwähnten Beobachtungen machen konnte.

Im Jahre 1894 brach die fast erloschen geglaubte Pest in Hongkong mit großer Wucht aus. Zwei Expeditionen wurden zu ihrer Erforschung abgesandt: eine englische und eine japanische. Sie waren ausgerüstet mit allen modernen Hilfsmitteln: Mikroskopen, Brutschränken, Nährböden, Versuchstieren, und erfahren im Studium der Mikroorganismen. Schon bei den ersten Untersuchungen gelang es beiden leicht, den Pestbazillus zu entdecken. Ebenso leicht gelang die Reinkultur und die Übertragung auf Tiere, womit seine ätiologische Bedeutung erwiesen war. 2 Jahre später wurde bei der Pest auf Formosa die Vermutung ausgesprochen, daß die Krankheit durch Flöhe von den Ratten auf den Menschen übertragen, und weiter 10 Jahre später durch eingehende Versuche definitiv bewiesen. So wurde mit den von Koch angegebenen Methoden in kürzester Zeit ein Rätsel gelöst, das Jahrtausende lang die Welt beschäftigt hatte.

Robert Koch wurde am 11. Dezember 1843 in Clausthal geboren. Nach beendetem medizinischen Studium ließ er sich in Wollstein (Posen) nieder, wo er die bezirksärztliche Stelle erhielt. Hier war es, wo der äußerst beliebte Arzt neben seiner großen Praxis Zeit genug fand, die ersten epochemachenden Entdeckungen zu vollbringen, die den Direktor des Reichsgesundheitsamtes veranlaßten, ihn dorthin zu berufen. Im Jahre 1885 wurde er Professor der Hygiene an der Universität Berlin, verzichtete jedoch später auf diese Stellung, um sich als Direktor des Instituts für Infektionskrankheiten ganz der wissenschaftlichen Tätigkeit widmen zu können. Am 27. Mai 1910 endete sein arbeitsreiches Leben. Seine Gedenktafel zählt folgende Forschungen auf: 1876 Ätiologie des Milzbrandes; Milzbrandsporen. Verfahren zur Untersuchung, zum Konservieren und Photographieren der Bakterien. — 1878 Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. — 1880—81 Schöpfung und Ausbau der bakteriologischen Methodik; Reinkulturen mittels fester und erstarrungsfähiger Nährböden. Wissenschaft und Praxis der Desinfektion. — 1882 Ätiologie der Tuberkulose. Entdeckung des Tuberkelbazillus. — 1883—84 Choleraexpedition nach

Ägypten und Indien. Entdeckung des Choleravibrio. — 1885—90 Verwertung der Bakteriologie für die öffentliche Gesundheitspflege, Wasser, Boden, Luft. — 1890 Darstellung des Tuberkulins. — 1892—93 Organisation der Cholerabekämpfung. — 1896 Bekämpfung der Rinderpest in Südafrika. Immunisierung der Rinder. Untersuchungen über Schwarzwasserfieber, Malaria, Texasfieber und Tsetsekrankheit. — 1897 Pestexpedition nach Indien. Leprabekämpfung im Kreise Memel. Neue Tuberkuline. — 1898—99 Malariaexpedition nach Italien, Niederländisch-Indien und Neu-Guinea; Kindermalaria, Chininprophylaxe. — 1901 Trennung der Menschen- und Rindertuberkulose. — 1902 Organisation der Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches. — 1903—05 Untersuchungen über Küstenfieber und Pferdesterbe in Südafrika. Ätiologie des afrikanischen Rückfallfiebers; Zecken als Zwischenwirte. Studien über Entwicklungsgeschichte der Piroplasmen. — 1906—07 Schlafkrankheitsexpedition nach Ostafrika. 1908—10 Fortsetzung der Tuberkuloseforschung. — 1880—1910 Berater des Reiches und Preußens in der Seuchenbekämpfung.

Robert Koch verdankte seine Erfolge dem Experiment. Er hat nicht durch Spekulationen Unbekanntes zu ergründen gesucht, sondern, was schon Francis Bacon von dem Naturforscher verlangte, Fragen an die Natur gestellt, und zwar die richtigen Fragen. Er hat aber, um ihre Antwort zu verstehen, die zweckentsprechenden Methoden angewendet, die er sich größtenteils selbst erst schaffen mußte; denn der Forscher der mit mangelhaften Methoden arbeitet, gleicht einem Manne, der fragt, ohne die Sprache des anderen zu verstehen.

Seine erste große Tat war die Entdeckung der Entwicklung des Milzbrandbazillus. Es gelang ihm, diesen Mikroorganismus außerhalb des Körpers zur Entwicklung zu bringen und seine pathogene Natur zu beweisen, ebenso die Sporenbildung, die die Erklärung für die Epidemiologie gab. In weiteren, bald darauf erschienenen Arbeiten wies er nach, daß tatsächlich immer einem pathogenen Bazillus ein bestimmtes Krankheitsbild entspreche und daß eine Bakterienart sich nicht in eine andere überführen lasse. Entgegen den sich nunmehr häufenden kritiklosen Befunden stellte er Regeln auf, wann ein Mikroorganismus als Erreger einer Krankheit angesehen werden könne. Die zu diesen Arbeiten nötige Methodik hatte er sich selbst schaffen müssen: die Färbung der Bakterien mit Anilinfarben, die Einführung des Kondensors, die Herstellung gelatinierender Nährböden sind sein Werk. — Neue Probleme erforderten eine neue Technik: die Entdeckung des Tuberkelbazillus, die viele andere Forscher gleichzeitig mit diesen Methoden versuchten, gelang ihm durch Schaffung neuer, und dadurch war endlich auch bei dieser Krankheit, die zwar von akuten Volksseuchen an Schrecknissen übertroffen wird, aber im ganzen viel mehr Menschen hinrafft als diese, definitiv der Beweis geliefert, daß sie übertragbar und durch Vermeidung der Ansteckung vermeidbar sei. — Um dieselbe Zeit erfolgten teils durch Koch, teils durch seine Schüler oder mit seinen Methoden die Entdeckung der Erreger der Cholera, des Typhus, des Rotzes, der Diphtherie, des Tetanus, der bis vor kurzem für eine rheumatische Erkrankung galt, der Lepra, der Gonorrhoe, der Meningitis, des Botulismus und zahlreiche Tierkrankheiten. Was alle diese Untersuchungen von früheren Mutmaßungen über die Ätiologie der betreffenden Krankheit unterscheidet, ist, daß wir heute

durch das Experiment ihre Bedeutung nachweisen können. Wir finden sie nicht nur in den Krankheitsprodukten, sondern können sie daraus reinzüchten, soweit fort- und umzüchten, daß sicher nichts anderes mehr aus dem erkrankten Körper vorhanden ist als die Bakterien, und damit wieder die Krankheit hervorrufen.

Schon im Jahre 1879 machte Koch darauf aufmerksam, daß die Krankheitserreger durchaus nicht nur unter den Bakterien gesucht werden dürften. Im folgenden Jahre entdeckte Laveran im Blute von Malariakranken die Erreger, die unter die Protozoen zu rechnen sind. Der Befund anderer bei zahlreichen Tierkrankheiten folgte nach, bis schließlich Schaudinn durch die Entdeckung der Syphilisspirochäte (1905) das Gebäude krönte. Von großer Bedeutung sind ferner Forschungen geworden, in Folge deren wir mit Organismen arbeiten können, welche Bakterienfilter passieren. Als neue Krankheit konnte der Paratyphus teils vom Typhus, teils von anderen Krankheiten abgetrennt werden; und der Befund von verschiedenen Erregern bei der gleichen Krankheit, der z. B. bei der Dysenterie erhoben wurde, zeigte, daß der Körper auf das Eindringen verschiedener Mikroorganismen mit den gleichen Krankheitssymptomen reagieren kann.

Durch die Kenntnis des Entstehens der Krankheiten wurde selbstverständlich auch die des Entstehens der Epidemien mächtig gefördert. Während man früher nach dem Schema kontagiöse, kontagiös-miasmatische und miasmatische unterschied, wurde nunmehr von den Eigenschaften des Bazillus ausgehend erforscht. Es hat sich ergeben, daß tatsächlich die Übertragung mancher Bakterien stets in der gleichen Weise erfolgt: bei den einen, wie den Geschlechtskrankheiten geschieht sie durch Berührung, bei den anderen durch Aushusten und Einatmen feiner Tröpfchen, die aber nicht die ganze Luft verpesten, sondern nur in der nächsten Umgebung des Kranken Gefahr bringen. Wieder andere aber, wie z. B. Typhus und Cholera, halten sich an keine bestimmte Regel; wohin die Bazillen mit dem Stuhl kommen, von da können sie auch wirksam sein, so daß sie manchmal mit dem Wasser oder Milch durch eine ganze Stadt verbreitet, zu anderer Zeit oder auch gleichzeitig direkt vom Kranken oder durch Nahrungsmittel oder einzelne Brunnen kleine Epidemien hervorrufen. Die Pest verbreitet sich manchmal durch Anhusten als Lungenpest, manchmal ist sie eine Erkrankung der Ratten, die durch Flöhe auf den Menschen übertragen wird. Fleckfieber und Rückfallfieber verbreiten sich durch Ungeziefer von Mensch zu Mensch. Und auch von der Malaria, die als der Typus der miasmatischen Seuchen galt, hat sich gezeigt, daß sie nicht in sumpfigem Boden reifen muß und durch die Luft auf den Menschen übergeht, wie die alte Lehre lautete, sondern daß sie durch Stechmücken vom Kranken auf den Gesunden übertragen wird. Keine Infektionskrankheit entsteht autochthon; nach allen Erfahrungen sind Menschen oder Tiere der Ausgangspunkt der Epidemien geworden, die selbst wieder von anderen angesteckt waren. Wie aber bei dem einzelnen die Widerstandskraft verschieden ist, so ist sie es auch mit ganzen Volksklassen: je schlechter die soziale Lage, desto leichter die Verbreitungsmöglichkeit für die Mikroorganismen.

Mit der Kenntnis der Entstehung von Seuchen ist selbstverständlich auch ihre Bekämpfung eine ganz andere geworden. Während früher die Ankömmlinge aus einem verseuchten Lande 40 Tage lang iso-

liert wurden (Quarantäne) und das Durchbrechen der die Grenze umziehenden Militärkordons oft mit dem Tode bestraft wurde, vollzieht sich die Überwachung heutzutage fast unmerkbar für das Publikum und trotzdem so wirksam, daß die nach Europa übergeflogenen Pestfunken jedesmal ausgelöscht werden konnten und Deutschland trotz der jenseits der Grenze oft wütenden Cholera seit 2 Jahrzehnten so gut wie gänzlich davon frei geblieben ist. Nachdem die Bakteriologie gezeigt hat, wo die Krankheitserreger sich befinden können, richten sich die Maßnahmen der Bekämpfung gegen die Menschen und Gegenstände, die wirklich in Betracht kommen, nicht mehr gegen sämtliche oder gar gegen die freie Luft, in der man das Miasma suchte. Andererseits versteht man schon in epidemiefreien Zeiten durch Isolierung der Städte, Verbesserung der Wohnungen, der Wasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe kommenden Seuchen vorzubeugen.

Seit dem 18. Jahrhundert suchte man die Wirksamkeit der Desinfektionsmittel experimentell zu erforschen. Man brachte Tiere und Pflanzen in die betreffenden Räume, ließ schweflige Säure oder Chlor einwirken und schloß, wenn jene dadurch getötet wurden, daß kein lebendes Wesen ihnen widerstehen könne. Als jedoch die krankheits-erregenden Bakterien entdeckt waren, konnten Koch und seine Schüler zeigen, daß viele dieser Mittel unzureichend gewesen waren, womit gleichzeitig die Erklärung für viele frühere Mißerfolge gegeben wurde, die man mit dem Vorhandensein eines Miasmas an Stelle des Kontagiums erklärt hatte. Neue Desinfektionsmittel, wie der Wasserdampf und das Sublimat traten an Stelle der alten und schließlich wurde auch wieder ein wirksames gasförmiges in dem Formaldehyd gefunden. — Vorbedingung für eine sachgemäße Erkennung ist eine schnelle Diagnose der ersten Krankheitsfälle, ein offenes Zugeständnis der Gefahr im Gegensatz zu dem früher beliebten Vertuschungssystem, welchem Zwecke zahlreiche neugegründete Untersuchungsstellen dienen. Auch die Seuchengesetze wurden auf Grund der Kochschen Entdeckungen revidiert; ja die gemeinsame Gefahr hat die Staaten im 19. Jahrhundert in zahlreichen internationalen Sanitätskonferenzen dazu gebracht, sich über ein gleichmäßiges Vorgehen gegen die wichtigsten Seuchen zu verständigen.

Die Erfolge gegen die Cholera sind bereits erwähnt; ebenso wurde eine Abnahme der meisten anderen Infektionskrankheiten erzielt; besonders sei noch der äußerst günstigen Resultate der Bekämpfung der Malaria und des Gelbfiebers in warmen Ländern gedacht. Dagegen konnten seit etwa 1892 die großen Schwierigkeiten erkannt werden, die sich der Ausrottung dadurch entgegenstellen, daß manche Personen, ohne selbst krank zu sein, die Bazillen auf ihren Schleimhäuten herumtragen. Daß schließlich eine manchmal lächerliche Bakterienfurcht bei manchen Laien und auch einigen Ärzten vorhanden ist, ist bedauerlich, aber, wie bei allen ähnlichen Bestrebungen, unvermeidlich.

Dazu kommt in neuester Zeit das Studium der Beziehungen der sozialen Verhältnisse zu den Volkskrankheiten; die Übertragung in die Praxis, besonders bei Tuberkulose verspricht schon jetzt und noch mehr für die Zukunft die besten Erfolge.

Außerordentliche Fortschritte hat schließlich die Immunitätslehre gemacht. Die Schutzpockenimpfung war zwar ein ungeheurerer

praktischer Fortschritt, für die Theorie aber ziemlich unfruchtbar gewesen. Diese konnte erst nach der Entdeckung der Krankheitserreger aufgebaut werden. Die Tatsache, daß viele Krankheiten ein Individuum nicht zum zweiten Male befallen, wurde, wie schon im 18. Jahrhundert, entweder damit erklärt, daß der Nährboden, der im Körper für den Krankheitsstoff vorhanden sei, erschöpft sei; oder dadurch, daß der Krankheitsstoff giftige Produkte hinterlasse, die beim zweiten Eindringen sein Wachstum hemmten. Dieselbe Erklärung wurde auch nach Entdeckung der Bakterien gegeben. Im Jahre 1883 wurde die Eigenschaft der Phagozyten entdeckt, eingedrungene Bakterien in sich aufzunehmen und zu vernichten, 1890 das Tuberkulin und die Eigenschaft des Blutserums, Bakterien auch *in vitro* abzutöten. Einen gewaltigen Fortschritt für die Therapie und die Theorie brachte in dem gleichen Jahre die Entdeckung der Antitoxine, besonders bei Diphtherie. 4 Jahre später folgte die Auffindung der Agglutinine und der Bakteriolyse. Ihr Studium hat ein weites Feld für die Forschung eröffnet; man fand Reaktionsprodukte des Körpers nicht nur gegen die Bakterien und ihre Gifte, sondern auch gegen alle möglichen anderen eingespritzten Stoffe. Mit dem näheren Studium dieser Körper hat die Bakteriologie der pathologischen Physiologie neue Bahnen eröffnet und unter dem Namen der Chemotherapie in das Gebiet der Pharmakologie übergegriffen.

Die moderne Epidemiologie gleicht einem Hause, dessen Grundlagen nach langem Suchen endlich gefestigt sind, und dessen innere Ausgestaltung eifrig betrieben wird. Im Volksglauben leben allerdings noch die Rudimente aller früheren Meinungen fort: die Deutung von Seuchen als Strafe Gottes, als das Werk von Feinden, als die Wirkung von Kometen und Erdbeben, von Kanalgasen, verwesenden Leichen usw., ist noch vielfach verbreitet, leider nicht ohne Schuld der Zeitungen; im Bunde mit Gleichgültigkeit ist sie oft ein Hemmnis der Bekämpfung; aber die Zunahme der Volksbildung läßt auch hierin eine Besserung erhoffen.

Literatur.

Häser, Lehrbuch der Geschichte der Medizin. 1882.

Neuburger u. Pagel, Handbuch der Geschichte der Medizin. 1902—1909.

Loeffler, Vorlesungen über die geschichtliche Entwicklung der Lehre von den Bakterien. 1887.

Robert Koch, Gesammelte Werke. 1912.

Einteilung der Krankheitserreger.

Von

Professor **H. Reichenbach**,
Göttingen.

Als Infektionskrankheiten oder auch parasitäre Krankheiten wird bekanntlich eine Gruppe von Krankheiten bezeichnet, die durch lebende, von außen in den Organismus eindringende und in ihm sich vermehrende Erreger verursacht wird.

Der weitaus größte Teil dieser Erreger gehört dem Pflanzenreich an, und zwar handelt es sich ausschließlich um niedere Pflanzen.

Die höchste Organisationsstufe unter den pflanzlichen Infektionserregern nehmen die Fadenpilze ein. Von ihnen sind die eigentlichen Schimmelpilze nur von geringer Bedeutung; es gibt nur wenige menschenpathogene Arten, und auch diese vermögen trotz ihrer großen Verbreitung nur unter bestimmten Bedingungen ihre pathogene Wirkung zu entfalten.

Sehr viel wichtiger ist eine Reihe von anderen, nicht zu den Schimmelpilzen im engeren Sinne gehörigen Fadenpilzen, deren Stellung im System bis jetzt noch zweifelhaft ist. Sie sind die Erreger verschiedener Hautaffektionen: der Favuspilz, Trichophyton, Mikrosporon, Sporotrichon gehören hierher.

Auch der Soorpilz und die verwandten Arten werden häufig zu den Fadenpilzen gerechnet. Diese letzteren bilden aber schon den Übergang zu den Sproßpilzen, deren scharfe Abgrenzung von den Fadenpilzen nicht möglich ist.

Die gut charakterisierten Sproßpilze oder Hefen sind einzellige Organismen, die sich durch Sprossung fortpflanzen. Ein Teil von ihnen ist aber sicher nur eine Wuchsform von höher organisierten Schimmelpilzen.

Als Krankheitserreger spielen sie keine große Rolle.

Eine besondere Stellung nehmen die Streptotricheen ein. Sie ähneln durch die Entwicklung eines verzweigten Myzels und die Möglichkeit der Ausbildung von Lufthyphen und Konidien den Schimmelpilzen, unterscheiden sich aber von diesen durch ihre sehr viel geringeren Dimensionen und ihren Bau. Sie werden deshalb meistens als Übergangsformen zwischen den Schimmelpilzen und den Bakterien angesehen.

Nach dem Hauptvertreter, dem Aktinomyzes, haben Lehmann und Neumann diese ganze Gruppe als Aktinomyzeten bezeichnet.

Petruschky nennt sie Trichomyzeten und rechnet auch die unverzweigte *Leptothrix* und die pseudodichotomische *Cladothrix* dazu. Wir wollen diese letztere aber als eine besondere Gruppe der Bakterien ansehen, und die Bezeichnung *Streptothrix* nur für Organismen mit echten Verzweigungen anwenden.

Die Bakterien endlich, oder Spaltpilze (Schizomyzeten) bilden die niedrigste Stufe der pflanzlichen Krankheitserreger. Sie sind einzellige unverzweigte Organismen, die sich ausschließlich durch Zweiteilung fortpflanzen.

Für die dem Tierreich entstammenden Krankheitserreger muß die oben gegebene Definition insofern etwas eingeschränkt werden, als man die durch höher organisierte Tiere (Würmer, Milben) hervorgerufenen Krankheiten als Invasionskrankheiten von den eigentlichen Infektionskrankheiten abtrennt. Bei den meisten von ihnen findet außerdem keine Vermehrung der Erreger im befallenen Organismus statt. Wenn man aber diesen Unterschied allein gelten lassen wollte, so müßte z. B. die Krätze zu den Infektionskrankheiten gerechnet werden.

Als Erreger der Infektionskrankheiten kommt ausschließlich die allerniedrigste Stufe des Tierreiches, die einzelligen Protozoen, in Betracht. Die scheinbar willkürliche Trennung zwischen hoch- und niedrigorganisierten Tieren macht deshalb in Wirklichkeit keine Schwierigkeiten.

Ganz unsicher ist die Stellung im System bei einer Reihe von Infektionserregern, die man wohl am besten unter der Bezeichnung der submikroskopischen Virusarten zusammenfassen kann, weil sie mit unseren jetzigen optischen Hilfsmitteln nicht zu sehen sind. Man bezeichnet sie auch als filtrierbare Virusarten, denn, wie man durch den Tierversuch nachweisen kann, passieren sie die für Bakterien undurchlässigen Kieselguhr- und Porzellanfilter.

Allerdings decken sich die Begriffe submikroskopisch und filtrierbar nicht in allen Fällen: es kann vorkommen, daß ein Filter ein submikroskopisches Virus zurückhält, während es das mikroskopisch gut sichtbare *Spirillum parvum* durchtreten läßt (Rosenthal¹²). Man hat daraus geschlossen, daß es nicht die zu geringe Größe sei, die diese Erreger unsichtbar mache; wir möchten lieber den Schluß ziehen, daß die Filtrierbarkeit nicht allein von der Größe abhängig sei.

Allgemeine Morphologie und Biologie der Bakterien.

Von

Professor **H. Reichenbach**,
Göttingen.

Mit 12 Figuren im Text.

I. Morphologie.

Unter Bakterien verstehen wir einzellige Lebewesen, die auf Grund ihrer morphologischen und biologischen Eigenschaften als zum Pflanzenreiche zugehörig betrachtet werden. Sie stehen in verwandtschaftlicher Beziehung zu den blaugrünen Algen (Cyanophyceen) und den Fadenpilzen, haben aber auch sicher Beziehungen zu den Protozoen, und zwar zu den Flagellaten.

Diese Abgrenzung von den höheren Pflanzen wird nicht von allen Autoren an derselben Stelle vorgenommen. Während die einen unter die Bakterien nur die allereinfachsten Formen (Haplobakterien) aufnehmen wollen, rechnen die anderen auch die höher entwickelten Fadenbakterien (Desmobakterien oder Trichobakterien), die sich durch eine gemeinsame Scheide oder durch kriechende Bewegungen von den ersteren unterscheiden und wahrscheinlich den Übergang zu den Algen bilden, hinzu.

Die folgende Beschreibung bezieht sich zunächst nur auf die Haplobakterien: die Trichobakterien sollen besonders anhangsweise besprochen werden.

Die Form der Bakterienzelle.

Drei Hauptformen sind zu unterscheiden: Kugel, Stäbchen und Schraube.

Die einfachste, primitivste Form ist die Kugel. Sie entspricht der Gestalt, welche eine Flüssigkeit annimmt, wenn sie der Einwirkung äußerer Kräfte entzogen ist.

Nicht selten finden sich Abweichungen von der vollkommenen Kugelgestalt: Zuspitzung eines Poles zur Lanzettform, einseitige Abplattung oder ellipsoidische Formen. Die letzteren bilden den Übergang zu den Stäbchen.

Das Stäbchen hat die Form eines Zylinders, dessen Ecken meist abgerundet sind, also eine Kugelkappe bilden. Zwischen Kugel- und Stäbchenform existiert eine ununterbrochene Reihe von Übergängen.

Bei einzelnen Bakterien weicht die Gestalt von der Stäbchen- oder Zylinderform mehr oder weniger ab. Es kommen Formen vor mit zugespitzten oder auch kolbig angeschwollenen Enden. Häufig findet sich daneben auch eine Krümmung des Stäbchens. Ob diese Formen sämtlich noch zu den Haplobakterien zu rechnen sind, ist allerdings fraglich.

Die schraubenförmigen Zellen bilden einen mehr oder weniger großen Teil einer fast immer links gewundenen Schraube. Ob die Schraubenformen, die mehr als einen Umlauf besitzen, aus einer einzigen Zelle bestehen, ist zweifelhaft. Fig. 1a—g gibt schematisch die verschiedenen Bakterienformen wieder.

Unter dem Mikroskop, wo wir nur die Projektion auf die Objektebene sehen, erscheinen die Kugelformen als kreisförmige Flächen, die Stäbchen als Rechtecke mit abgerundeten Ecken und die Schraubenformen als Teile eines Kreises und als Wellenlinien.

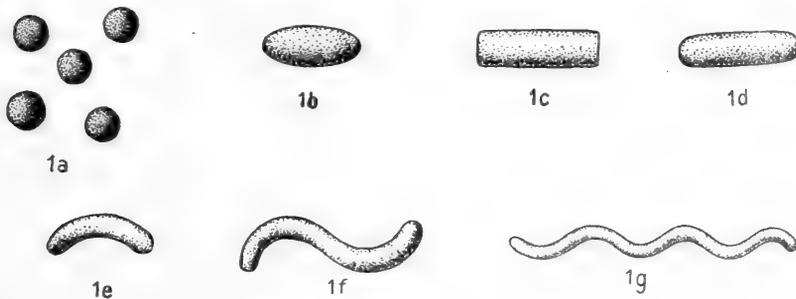


Fig. 1.

Die kugelförmigen Bakterien werden als Kokken, die stäbchenförmigen als Bazillen, die schraubenförmigen als Vibrionen oder, wenn die Schrauben mehr als einen Umlauf haben, als Spirillen bezeichnet.

Sprachlich bedeutet ja Bazillus und Bakterium (*βακτήριον*) dasselbe: Stäbchen. Der Gebrauch hat aber dahin entschieden, daß das griechische Wort für die gesamte Klasse von Mikroorganismen und das lateinische für die stäbchenförmigen Arten benutzt wird.

Über die Verwendung der Worte Bazillus und Bakterium in der Systematik s. später (S. 31).

Wachstumsverbände.

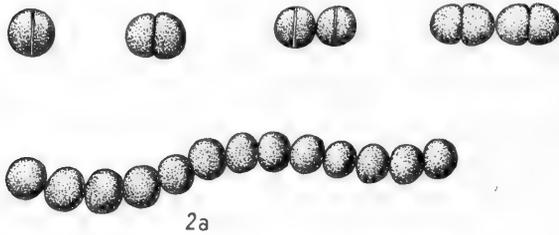
Um das Folgende zu verstehen, muß schon hier kurz darauf hingewiesen werden, daß die Vermehrung der Bakterien durch Zweiteilung erfolgt. Bleiben nun nach der Teilung die einzelnen Zellen aneinander haften, so entstehen Verbände, die je nach der Richtung der Teilungsebene verschieden sind.

Bei den Stäbchen erfolgt die Teilung immer in der Querrichtung. Die Wachstumsverbände nehmen also hier die Gestalt von Fäden an. Es ist leicht zu verstehen, daß solche Fäden besonders häufig von Bakterien ohne Eigenbewegung gebildet werden.

Auch bei den Vibrionen geschieht die Teilung immer quer zur Längsachse. Es entstehen dadurch aber nicht geradlinige Fäden, sondern spirallig gewundene Schrauben, deren Windungszahl sehr groß, 100 und darüber, werden kann.

Die Spirochäten, die mit den Spirillen äußerliche Ähnlichkeit haben, bestehen immer nur aus einer einzigen Zelle, sie unterscheiden sich von den Bakterien durch ihre Flexibilität und ihren Bau. Sie gehören, wie jetzt wohl allgemein anerkannt wird, zu den Protozoen, und werden bei diesen besprochen werden.

Bei den kugelförmigen Bakterien mit ihrer nach allen Seiten symmetrischen Form, ist die Teilungsebene durch ihre Gestalt zunächst nicht gegeben, da alle Ebenen geometrisch gleichwertig sind. Trotzdem gelten aber auch hier ganz bestimmte Gesetze. Sind bei den aufeinanderfolgenden Teilungen alle Ebenen parallel, so müssen kettenartige



2a



2b



2c

Fig. 2.

Verbände entstehen (s. Fig. 2a). Diese werden als Streptokokken bezeichnet. Erfolgt die Teilung abwechselnd in zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen, so ergibt das flächenhafte Verbände. Solche Kokken werden von den Botanikern Pediokokken genannt. Am häufigsten sind Verbände von vier Einzelgliedern, die dann als Tetradenform bezeichnet werden (s. Fig. 2b).

Geht endlich die Teilung abwechselnd in allen

drei Ebenen des Raumes vor sich, so entstehen warenballenartige Pakete, die meistens aus acht, nicht selten aber auch aus mehr Einzelindividuen zusammengesetzt sind. Kokken mit dieser Teilungsart nennen wir Sarzinen (s. Fig. 2c).

Außer diesen regelmäßigen Verbänden kommen sehr häufig Kokken vor, die in ganz regellosen Haufen liegen und von der medizinischen Bakteriologie gewöhnlich als Staphylo- oder Traubenkokken bezeichnet werden. Die Art der Entstehung dieser Haufen ist noch nicht ganz geklärt: gewöhnlich wird angenommen, daß es sich hier nicht um wirklich regellose, in beliebigen Ebenen aufeinander folgenden Teilungen handele, sondern daß auch hier, wie beim Pediokokkus, die Teilung abwechselnd in zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen erfolge,

daß aber durch baldige Trennung und Verschiebung der Zellen die regelmäßige Anordnung verwischt werde.

Die Art der Wachstumsverbände ist bei den einzelnen Kokkenarten im großen und ganzen konstant, und kann deshalb als Einteilungsprinzip verwandt werden. Im einzelnen können aber zwischen den verschiedenen Formen, je nach dem Wechsel der Bedingungen, allerhand Übergänge vorkommen.

Als Wachstumsverbände sind auch die makroskopisch sichtbaren Kolonien anzusehen, welche die Bakterien auf festen Nährböden bilden, wenn sie in genügendem Abstände voneinander ausgesät werden. Die Form dieser Kolonien ist bei vielen Bakterien so charakteristisch, daß sich die betreffende Art schon mit bloßem Auge oder bei schwacher Vergrößerung erkennen läßt. Besonders charakteristisch sind die Kolonien auf Gelatine, weil verschiedene Arten durch ein besonderes Ferment (s. S. 31) die Gelatine verflüssigen und dadurch eigenartige Kolonieförmigkeiten hervorrufen.

Die Größe der Bakterien.

Die Bakterien sind sehr kleine Organismen, doch zeigt die Größe der einzelnen Arten sehr beträchtliche Abweichungen. Die kleinsten Kokken sollen einen Durchmesser von etwa $0,2 \mu$ haben, die größten Formen erreichen etwa 5μ . Das Volumen eines Kugelbakteriums von mittlerer Größe (1μ Durchmesser) würde also $0,526 \text{ cb}\mu$ betragen. In einem Kubikmillimeter würden bei weiträumigster Lagerung eine Milliarde Platz haben.

Die kleinsten Stäbchen sind 1μ lang und etwa $0,3 \mu$ dick, ihr Volumen beträgt $0,07 \text{ cb}\mu$. Die größten, bisher beobachteten sind 50μ lang bei einer Dicke von $4\text{--}5 \mu$ und einem Volumen von $630\text{--}980 \text{ cb}\mu$.

Bei den Vibrionen schwankt die Größe zwischen $0,3 \times 2$ und $3 \times 10 \mu$.

Die Größe der kleinsten Bakterien liegt also an der Grenze der Leistungsfähigkeit unserer Mikroskope. Das legt die Frage nahe, ob es nicht noch kleinere Bakterien gibt, deren Dimensionen unterhalb der mikroskopischen Erkennbarkeit liegen. Solche Mikroorganismen kommen zweifellos vor, wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde, und sie sind, da es sich ausnahmslos um Krankheitserreger handelt, an ihren Wirkungen leicht nachzuweisen. Es ist aber sehr unwahrscheinlich, daß es sich um Bakterien handelt. Die Versuche, submikroskopische nicht krankheitserregende Bakterien in der natürlichen Umgebung des Menschen nachzuweisen, sind bislang sämtlich fehlgeschlagen.

Der Bau der Bakterien.

Der Kern.

Es ist ein langwieriger und heute noch nicht beendeter Streit darüber geführt worden, ob die Bakterienzelle nach demselben Schema gebaut sei, das wir bei den meisten übrigen Zellen höherer Tiere oder Pflanzen kennen, d. h. ob sie Membran, Protoplasma und Kern besitze. Besonders lebhafter Streit ist über die Frage der Existenz des Kernes geführt, und es sind von den einzelnen Forschern die aller- verschiedensten Ansichten geäußert worden.

Vielfach, zuerst von Bütschli¹³⁾, ist die Anschauung vertreten, daß fast die ganze Bakterienzelle aus einem Kern bestehe, dem nur geringe, nicht immer deutlich nachweisbare Mengen von Plasma anhafteten. Die sehr große Verwandtschaft der Bakterienzelle zu den sogenannten Kernfarbstoffen schien diese Ansicht zu stützen.

In schärfstem Gegensatz dazu stehen auch heute noch die meisten Forscher auf dem Standpunkt, daß ein Kern bei den Bakterien überhaupt nicht vorhanden oder zum mindesten nicht nachzuweisen sei. Die Auffassungen als protoplasmaloser Kern und kernloses Protoplasma stehen sich also schroff gegenüber.

Kernähnliche Gebilde sind allerdings vielfach in den Bakterien gefunden und auch als Kerne gedeutet worden. So z. B. von Ernst, Schottelius, Wagner, Nakanishi, Ruzicka, Schaudinn, Feinberg und anderen. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß alle diese Gebilde keine Kerne gewesen sind, sondern, daß es sich entweder um optische Täuschungen oder um Kunstprodukte — geschrumpftes Protoplasma u. dgl., oder um die später noch zu besprechenden Zelleinschlüsse anderer Art — Fett, Volutin, Sporenanlagen — gehandelt hat.

Besser steht es mit den von Arthur Meyer bei einzelnen Bakterien aufgefundenen und als Kerne gedeuteten Gebilden. Diese Gebilde unterscheiden sich von den bisher besprochenen dadurch, daß sie niemals im angetrockneten, sondern nur im lebendfixierten Präparate oder auch in lebenden Zellen nachzuweisen sind, und zwar auch da nur mittels besonderer Färbemethoden. Auch ihr mikrochemisches Verhalten spricht für ihre Kernnatur: jedenfalls beweist es sicher, daß es sich nicht um die bekannten Zelleinschlüsse handeln kann. Solche Kerne sind von Arthur Meyer und seinen Schülern bis jetzt bei einzelnen großen Stäbchen, bei einer Sarzine und einem Kokkus aufgefunden worden. Sie kommen meistens einzeln, selten zu mehreren (bis zu 6) in einer Zelle vor. Bei sporenbildenden Bakterien läßt sich der Übergang dieser Kerne in die Sporen nachweisen, was ebenfalls für die Kernnatur der Gebilde verwertet werden kann.

Ein sicherer Beweis, daß es sich wirklich um Kerne handelt, ist aber bislang noch nicht erbracht worden. Vor allen Dingen sind Teilungsvorgänge an den Kernen nicht nachzuweisen. Es ist nur ein schwacher Trost, wenn Arthur Meyer meint, daß solche Teilungsvorgänge nur wegen der Kleinheit der Objekte nicht zu sehen seien. Auch ist es auffallend, daß der Nachweis der Kerne nicht überall, auch nicht bei dem sehr großen *Spirillum volutans* gelungen ist.

Die Anschauungen von Arthur Meyer von der Kernhaltigkeit der Bakterienzelle werden deshalb, wie es scheint, auch von seinen engeren Fachgenossen nicht allgemein geteilt.

Das meiste Vertrauen verdienen jedenfalls die von Kruis neuerdings durch Photographie mit ultraviolettem Licht nachgewiesenen Gebilde. Da die Kernsubstanz im Gegensatz zum Protoplasma für Ultraviolett schwer durchlässig ist, müssen auf solchen Photogrammen die Kerne auch ohne Färbung als dunkle Körper erscheinen. Kruis hat auf diese Weise bei einer Reihe von Bakterien Bilder erhalten, die deutliche Teilungsvorgänge zeigen und kaum anders denn als Kerne gedeutet werden können.

Viel Anklang hat in letzter Zeit eine andere Anschauung gefunden, die gewissermaßen vermittelnd zwischen den Extremen steht. Danach sollen die Bakterien zwar keine morphologisch differenzierten Kerne, wohl aber in reichlicher Menge Kernsubstanz enthalten, die in Form feinsten Chromatinkörnchen oder eines Netzwerks oder auch von Fäden im Protoplasma verteilt, unter Umständen auch so innig, besonders im Jugendzustand der Zelle, mit dem Protoplasma gemischt ist, daß eine morphologische Differenzierung nicht mehr möglich ist.

Es würde sich danach um ein Analogon zu dem bei manchen Protozoen auftretenden Chromidialsystem handeln. Nicht unmöglich ist es, daß die die Kernsubstanz repräsentierenden Chromatinkörner mit den Kernen Arthur Meyers identisch sind. Auch das erscheint nicht ausgeschlossen, daß die verschiedenen Bakterienarten sich verschieden verhalten, daß neben wirklich kernhaltigen Zellen auch solche mit mehr oder weniger fein verteiltem Chromatin vorkommen.

Das Protoplasma.

Das Protoplasma der Bakterienzelle erscheint unter dem Mikroskop in den meisten Fällen strukturlos. Ob die in manchen Fällen beobachtete körnige Beschaffenheit eine besondere Struktur des Protoplasmas bedeutet, oder ob es sich um Einschlüsse anderer Art handelt, ist noch zweifelhaft. Vielfach finden sich im Protoplasma mehr oder weniger fein verteilte Vakuolen, mit Zellsaft erfüllte Hohlräume. Die bei einigen größeren Bakterien gefundene wabige Struktur ist wahrscheinlich durch solche Vakuolen bedingt, sie ist aber nicht allgemein nachzuweisen und wohl nicht von so großer Bedeutung, wie früher vielfach angenommen wurde.

Die Membran.

Die früher ebenfalls lebhaft diskutierte Frage, ob die Bakterien, wie die Zellen höherer Pflanzen, eine besondere Membran besitzen, ist jetzt, wenigstens für die meisten Arten, sicher in bejahendem Sinne entschieden.

Man kann sich von der Existenz der Membran auf mehrfache Weise überzeugen. Unter dem Mikroskop ist die Membran allerdings bei durchfallendem Lichte nicht zu sehen. Dagegen tritt sie bei der Dunkelfeldbeleuchtung als helle Begrenzungslinie der Zelle sehr deutlich hervor. Ferner sieht man nicht selten in gefärbten Präparaten leere Hüllen von der Gestalt der Bakterienzelle, die sich nur als leere Membranen deuten lassen. Auch durch bestimmte Färbungsverfahren läßt sich nach Arthur Meyer die Membran sichtbar machen.

Die überzeugendsten Bilder erhält man aber, wie Alfred Fischer zuerst beobachtet hat, wenn man die Zelle der sogenannten Plasmolyse unterwirft. Bringt man sie nämlich in eine Flüssigkeit, deren osmotischer Druck höher ist als er im Protoplasma der Zelle besteht, so tritt Wasser aus der Zelle aus: das Protoplasma schrumpft und löst sich von der Zellwand los. Der Vorgang beruht darauf, daß sich das Protoplasma wie eine semipermeable Membran verhält, d. h. daß es wohl Wasser, aber nicht, oder doch nur sehr langsam, gelöste Stoffe hindurchtreten läßt, während die Membran für Wasser und für gelöste Stoffe permeabel ist.

In Bakterien, die auf diese Weise Plasmolyse erfahren haben, sieht man sehr deutlich, wie das Protoplasma in Form von Kugeln oder ellipsoidischen Gebilden im Innern der Zelle liegt, und wie die Membran als selbständige Haut scharf von dem Innern sich abhebt. Fig. 3 gibt nach Alfred Fischer die entstehenden Bilder schematisch wieder.

Wenn danach die Existenz einer selbständigen Membran nicht gut mehr bezweifelt werden kann, so ist es eine andere Frage, ob die Membran auch in ihrer chemischen Zusammensetzung den Zellmembranen der höheren Pflanzen entspricht. Es ist vielfach die Ansicht geäußert worden, daß die Membran nichts anderes sei, als ein verändertes Protoplasma, das dann, im Gegensatz zu dem Endoplasma genannten, eigentlichen Zellplasma, als Ektoplasma bezeichnet wird. Eine solche Plasmahaut würde etwa der Pellikula der Flagellaten entsprechen. Gegen diese Annahme spricht aber das Verhalten bei der Plasmolyse. Man kann sich doch schwer vorstellen, daß eine so vollständige Trennung von Zellwand und Inhalt möglich wäre, wenn beide aus denselben Stoffen beständen und sich nur durch ihre mehr oder minder große Dichtigkeit unterschieden. Die Flagellaten, bei denen eine solche Pellikula besteht, sind deshalb auch nicht plasmolysierbar.

Allerdings gibt es auch Bakterien, die sich nicht plasmolysieren lassen, und bei diesen könnte man den Grund dafür in dem Mangel



Fig. 3.

sehr deutlich zu sehen, so daß die Existenz einer echten Membran auch hier angenommen werden muß. Daß diese Bakterien nicht plasmolysierbar sind, beruht nach Fischer darauf, daß ihr Protoplasma für die gelösten Stoffe durchlässig ist.

Über die wirkliche chemische Zusammensetzung der Membran ist aber sehr wenig bekannt, und das ist auch bei der außerordentlichen Zartheit des Gebildes, dessen Dicke nur $0,1-0,2 \mu$ beträgt, nicht verwunderlich. Zellulose, deren Vorhandensein man nach der Analogie mit höheren Pflanzen vermuten sollte, ist nur in wenigen Fällen nachgewiesen, ebenso wird die Angabe über das Vorkommen von Chitin in der Membran stark bezweifelt. Von den meisten Bakteriologen wird eine Beteiligung von Eiweißkörpern an ihrem Aufbau angenommen, ohne daß aber ein sicherer Beweis dafür erbracht worden wäre.

Kapseln.

Viele Bakterien sind von einer Schleimhülle umgeben, die, wenn sie in größerer Mächtigkeit auftritt, gewöhnlich als Kapsel bezeichnet wird. Diese Schleimschicht ist es vorwiegend, die, wie schon erwähnt,

einer eigentlichen Zellhaut suchen. Aber gerade bei diesen, z. B. beim Milzbrandbazillus, finden sich sehr häufig leere Zellwände und auch im Dunkelfeld ist hier die Membran

die Vereinigung der Bakterien zu regelmäßigen Wuchsverbänden bewirkt, sie kann aber auch die einzelnen Zellen in regelloser Anordnung in sogenannten Zoogloen zusammenhalten.

Die Ausbildung der Schleimschicht ist häufig von den Ernährungsbedingungen abhängig, so bildet das bekannte *Leukonostoc* seine mächtige Schleimhülle nur bei Gegenwart von Zucker. Manche pathogenen Bakterien bilden ihre Kapseln nur im Tierkörper oder doch nur bei Kultur in eiweißhaltigen Nährböden.

Die Schleimschicht entsteht durch Ausscheidung aus der Membran, in manchen Fällen wohl auch durch Verquellung der letzteren. Vielleicht kommt auch beides nebeneinander vor: wenigstens sieht man bei manchen Bakterien zwei deutlich voneinander getrennte, auch färbereich verschieden darstellbare Schichten der Kapsel. Konsequenterweise betrachten diejenigen Forscher, die ein Vorhandensein einer eigentlichen Membran leugnen, auch die Schleimhülle als einen Teil des Ektoplasmas.

Am lebenden Bakterium ist bei der gewöhnlichen Betrachtung die Schleimschicht nicht sichtbar, weil sie sich im Brechungsvermögen nicht genügend von der umgebenden Flüssigkeit unterscheidet. Im gefärbten Präparat ist sie aber, da sie die gewöhnlichen Farben nicht annimmt, meistens als heller, das gefärbte Bakterium umgebender Hof zu sehen. Bei dieser Art der Darstellung können aber Täuschungen durch Kunstprodukte zustandekommen, indem beim Eintrocknen die Präparatschicht sich etwas von den Bakterien zurückzieht. Es entstehen dadurch Lücken in dem leicht gefärbten Untergrunde des Präparates, die eine recht große Ähnlichkeit mit Kapseln haben können. Besonders leicht treten solche Kunstprodukte auf, wenn das Medium, in welchem die Bakterien liegen, eiweißhaltig ist. Man kann deshalb auch bei an sich kapsellosen Bakterien durch Antrocknung mit eiweißhaltigen Flüssigkeiten, z. B. Blutserum, diese künstlichen Kapseln hervorrufen.



Fig. 4.

Nun kann man andererseits bei manchen Bakterien die in der Kultur gebildeten Kapseln nur dann, oder doch wenigstens am besten dann, zur Darstellung bringen, wenn man zur Anfertigung des Trockenpräparates eine eiweißhaltige Flüssigkeit benutzt, oder man findet, wie schon erwähnt, die Kapseln nur dann, wenn die Bakterien aus dem Tierkörper stammen, oder in eiweißhaltiger Flüssigkeit gezüchtet werden. Es liegt deshalb nahe, alle Kapseln als Kunstprodukte anzusehen. Das ist auch von botanischer Seite geschehen: nach Alfred Fischer sollen die Kapseln beim Milzbrandbazillus und sogar auch beim Pneumokokkus nur Lücken in der gefärbten Schicht des Präparates sein.

Man kann sich aber von der Realität der Kapseln in einfacher Weise überzeugen. Einmal gelingt es, sie mit besonderen Verfahren zu färben, und zweitens lassen sie sich noch einfacher dadurch nachweisen, daß man das bakterienhaltige Material in einer gefärbten, aber nicht färbenden Flüssigkeit, etwa Tusche oder kolloidaler Silberlösung, suspendiert. Man sieht dann auch in dem flüssigen Medium, nicht etwa nur nach der Eintrocknung, die Zellen von einem hellen Hofe umgeben. Die Suspension in Tusche ist sicher das beste Mittel zur Darstellung der Schleimschicht. Fig. 4 zeigt in einem Tuschepräparat die Kapseln bei einem Streptokokkus.

Die Sporen.

Viele Bakterienarten haben die Fähigkeit, Dauerformen — Sporen — zu bilden. Die Spore tritt immer in der Bakterienzelle auf und wird deshalb als Endospore bezeichnet. Eine Umwandlung der ganzen Zelle in eine sogenannte Arthrospore, die unter Beibehaltung oder nur geringer Veränderung ihrer Gestalt erhöhte Widerstandsfähigkeit erwerben, ist bei echten Bakterien bislang nicht nachgewiesen.

Die Sporenbildung kommt fast ausschließlich bei stäbchen-

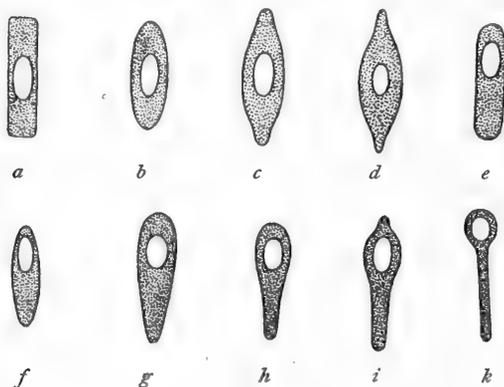


Fig. 5.

förmigen Bakterien vor, sehr selten bei Kokken (Sarzinen). Die Angaben über die Sporenbildung bei Vibrionen (*Spirillum endoparagoticum*) bedürfen sehr der Nachprüfung.

Die Bildung der Spore beginnt damit, daß sich an einer Stelle das Protoplasma verdichtet. Im Innern dieser Sporenanlage befindet sich häufig ein Körnchen (Kern?), auch Reservestoffe, Fett, Volutin usw.

werden mit aufgenommen. In diesem Stadium ist die Spore sehr leicht färbbar. Allmählich aber umgibt sie sich mit einer festen Membran und nimmt dabei ständig an Dichtigkeit zu. Die fertige Spore ist ein rundliches, gewöhnlich ellipsoidisches, stark lichtbrechendes Gebilde, das mit einer derben Membran umgeben ist. Diese Membran ist sehr schwer durchlässig: die Sporen färben sich deshalb nicht mit den gewöhnlichen Färbungsverfahren und auch ihre Widerstandsfähigkeit beruht zum größten Teil auf diesem Verhalten der Membran.

Die Spore liegt meistens in der Mitte der Bakterienzelle, manchmal auch mehr nach dem Ende zu. Bei manchen Bakterienarten nimmt sie das äußerste Ende des Stäbchens ein, und an diesem Ende kann das die Spore umschließende Stück des Protoplasmas so schmal werden, daß es scheint, als ob sie ganz am Ende des Stäbchens anfügt sei. Bei einigen Arten wird die Gestalt der Zelle durch die Sporenbildung geändert, es entsteht um die Spore herum eine Auftreibung,

die, wenn sie in der Mitte der Zelle liegt, zu Spindelformen, wenn sie am Ende gelegen ist, zu trommelschlägelartigen Gebilden führt. Übergänge zwischen diesen Formen kommen vor. Fig. 5a—k zeigt schematisch die verschiedenen Formen der Sporenbildung.

Einige Zeit nach der vollständigen Ausbildung der Spore zerfällt die Bakterienzelle, die sie hervorgebracht hat, und die Spore wird frei. Ein Rest der Zelle ist häufig noch als Hülle um die Spore zu sehen.

Die Bedeutung der Sporen für das Bakterienleben liegt darin, daß sie durch ihre große Widerstandsfähigkeit gegen Schädigungen aller Art die Erhaltung der Art auch unter ungünstigen Lebensbedingungen sichern. Damit hängt es zusammen, daß die Sporenbildung besonders dann eintritt, wenn der Nährboden erschöpft ist. Vorheriges kräftiges Wachstum ist aber nötig. Für die aeroben Bakterien (s. S. 44) ist außerdem der Zutritt von Sauerstoff erforderlich. Kochsalzzusatz zum Nährboden scheint die Sporenbildung anzuregen.

Kommt die Spore wieder unter günstige Entwicklungsbedingungen, so keimt sie aus; sie verliert ihr starkes Lichtbrechungsvermögen — ein Beweis, daß der Inhalt seine Natur verändert —, die Membran reißt an einer Stelle auf und durch den Riß tritt das junge Stäbchen heraus. Bei den ellipsoidischen Sporen ist die Stelle des Aufreißens der Membran (Pol oder Äquator des Ellipsoids) für die einzelnen Bakterienarten konstant.

Die Geißeln.

Die Fortbewegung erfolgt bei den echten Bakterien ausnahmslos durch Geißeln. Die Geißeln sind Fortsätze des Protoplasmas (alloplasmatische Gebilde nach Arthur Meyer), sie müssen also die Membran und eine eventuell vorhandene Kapsel durchsetzen. S. die schematische Darstellung in Fig. 6, die einen Querschnitt durch einen begeißelten und mit Kapsel versehenen Bazillus darstellt (nach Arthur Meyer). Will man Membran und Kapsel als Ektoplasma auffassen, so kann man natürlich auch annehmen, daß die Geißeln von den äußeren Schichten entspringen. Die mikrophotographischen Bilder, die einen solchen Ursprung beweisen sollen, scheinen aber auf Kunstprodukten zu beruhen.

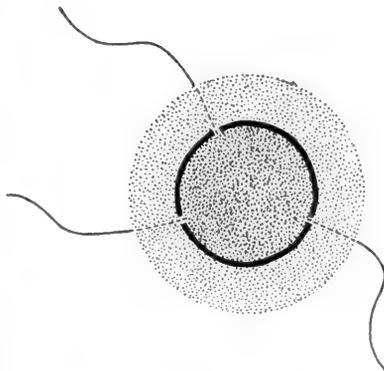


Fig. 6.

Die Geißeln sind wegen ihrer geringen Dicke und wegen ihres geringen Brechungsvermögens bei gewöhnlicher mikroskopischer Betrachtung nicht sichtbar. Auch die gewöhnlichen Färbungen nehmen sie nicht an. Sie lassen sich aber der Färbung zugänglich machen, wenn sie vor der eigentlichen Färbung mit gewissen reizenden Stoffen (Tannin usw.) behandelt werden. Auch Metallniederschläge lassen sich nach der Beizung auf ihnen erzeugen und

auch bei der Dunkelfeldbeleuchtung sind sie bei vielen Bakterienarten sichtbar.

Sehr häufig reißen die Geißeln von der Bakterienzelle ab und diese abgerissenen Geißeln können sich zu dicken Zöpfen verflechten. Solche Geißelzöpfe sind in ungefärbtem Zustande sichtbar, sie können, abgesehen von der Beweglichkeit, mit Spirillen sehr große Ähnlichkeit haben.

Nicht alle Bakterien sind beweglich und nicht an allen haben sich Geißeln nachweisen lassen. Das Fehlen oder Vorhandensein von Geißeln ist in manchen Fällen ein wichtiges differentialdiagnostisches Merkmal. Allerdings muß dieses Merkmal mit einer gewissen Vorsicht verwertet werden, da manche Bakterienarten ihre Geißeln nur unter bestimmten Kulturbedingungen entwickeln, andere für gewöhnlich begeißelte sie unter ungünstigen Bedingungen verlieren. Die sehr auffallenden Befunde von Ellis¹⁴⁾, der allen daraufhin geprüften Bakterienarten, und zwar auch solchen, die sonst sicher als geißellos gelten, z. B. Streptokokken, durch bestimmte Kulturverfahren Geißeln und Beweglichkeit anzüchten konnte, bedürfen aber noch der Nachprüfung.

Wenn aber Geißeln vorhanden sind, so ist ihre Zahl und Anordnung bei den einzelnen Bakterienarten sehr konstant und kann

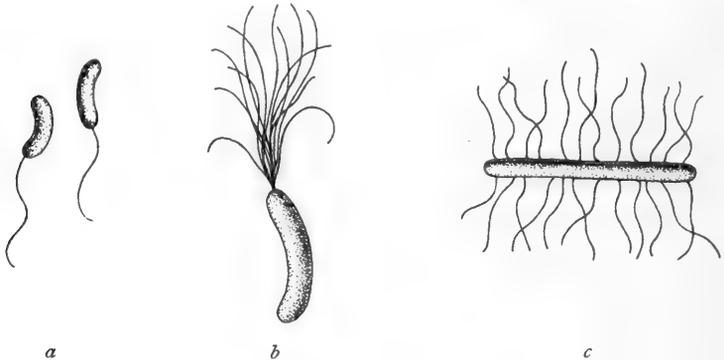


Fig. 7.

deshalb als wichtiges Einteilungsprinzip für die Systematik dienen.

Man unterscheidet gewöhnlich nach dem Vorgang von Messee folgende Arten der Begeißelung:

1. Monotrich: eine polare Geißel an einem Ende.
2. Lophotrich: ein polares Geißelbüschel.
3. Lateral: die Geißeln sind gleichmäßig über die Seitenwände verteilt (s. Fig. 7a—c).

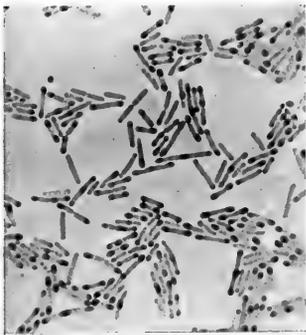
Monotriche und lophotriche Bakterien bilden, bevor sie zur Teilung schreiten, auch an dem ursprünglich geißellosen Pol eine Geißel resp. ein Geißelbüschel aus. Man trifft deshalb sehr häufig, und zwar besonders bei den Spirillen, Exemplare, die auf beiden Enden begeißelt sind.

Bei der Beobachtung im Dunkelfeld sieht man, daß die einzelnen Geißelfäden, die im gefärbten Präparate vollständig frei nebeneinander liegen, zu einem

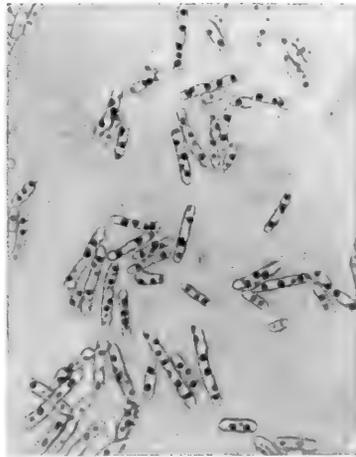
oder mehreren dicken Strängen vereinigt sind und als solche ihre Schwingungen ausführen. Allerdings scheint das nicht immer, sondern nur in gewissen elektrolythaltigen Medien der Fall zu sein, so daß schwer zu sagen ist, ob die völlige Auffaserung oder die Vereinigung zu Zöpfen den natürlichen Zustand darstellt.

Einschlüsse im Protoplasma.

Sehr häufig findet man, außer den schon erwähnten Zellsaftvakuolen, besonders bei großen Bakterien, in das homogene Protoplasma eingebettet Körnchen verschiedener Größe, die sich teils durch ihr abweichendes Lichtbrechungsvermögen, teils durch ihr Verhalten zu Farbstoffen von dem übrigen Zellinhalt unterscheiden. Wahrscheinlich handelt es sich hier aber nicht um wirkliche Körnchen aus fester Substanz, sondern um Hohlräume, die mit mehr oder weniger zähflüssigem Inhalt gefüllt sind. Wie die mikrochemische Untersuchung ergibt, kann dieser Inhalt aus sehr verschiedenen Stoffen bestehen. Häufig ist es Fett, auch Kohlenhydrate kommen vor. Eins, das sich mit Jod braun färbt, wird gewöhnlich als Glykogen bezeichnet, obgleich die Identität noch nicht sicher erwiesen erscheint, und ein anderes, der Stärke nahestehendes, das mit Jod Blaufärbung gibt, wird als Granulose, von Arthur Meyer neuerdings als Iogen bezeichnet.



a



b

Fig. 8.

Der am häufigsten vorkommende Stoff ist das Volutin, das nach dem Vorgang von Arthur Meyer so genannt wird, weil es am schönsten und regelmäßigsten im *Spirillum volutans* zu finden ist. Seine chemische Natur ist nicht sicher bekannt, wahrscheinlich sind aber eiweißartige Stoffe an seiner Zusammensetzung beteiligt. Das Volutin zeichnet sich durch eine große Verwandtschaft zu Farbstoffen aus; die Körner färben sich deshalb besonders intensiv und sind daher sehr frühzeitig gesehen worden. Allerdings sind sie auch sehr häufig falsch gedeutet: die metachromatischen Körnchen von Babès^{15, 16}), die Kerne von Ernst¹⁷) waren höchstwahrscheinlich Volutin. Auch die bekannten Körner der Diphtheriebazillen bestehen aus Volutin. Fig. 8a zeigt die Anordnung des Volutins in

sogenannten Polkörnchen bei einem Bazillus, Fig. 8b bei *Spirillum volutans*.

Von der Kernsubstanz ist das Volutin, wie Arthur Meyer gezeigt hat, trotz seiner starken Färbbarkeit sicher zu unterscheiden. Die Volutinkörner lösen sich in kochendem Wasser, während die Kerne das Kochen vertragen. Ferner widersteht das mit Methylblau gefärbte Volutin der Entfärbung mit verdünnter Schwefelsäure, wodurch die Kerne entfärbt werden.

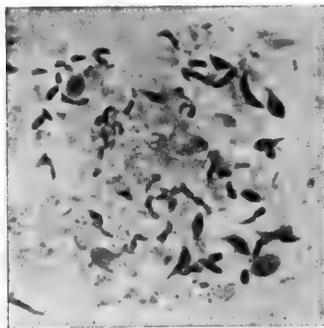
Die physiologische Bedeutung aller dieser Zelleinschlüsse wird gewöhnlich darin gesucht, daß sie als Reservestoffe dienen. Für das Volutin scheint das ganz sicher zu sein; von den Kohlenhydraten und vom Fett ist es aber fraglich, ob sie nicht, wenigstens in manchen Fällen, als Degenerationsprodukte der Zellen anzusehen sind.

Die Behauptung von Marx und Woithe, daß das Vorhandensein des Volutins ein Zeichen für die Virulenz der Bakterien sei, ist sicher unrichtig.

Abweichende Formen der Bakterienzelle.

(Involutionsformen, teratologische Formen, Verzweigungen.)

Es ist schon erwähnt worden, daß die Gestalt der Bakterienzelle nicht immer mathematisch regelmäßige Formen zeigt und daß manche Stäbchen häufig an den Enden zugespitzt oder auch keulenförmig aufgetrieben sind.



a



b

Fig. 9.

Während nun bei manchen Bakterienarten diese Abweichungen immer vorhanden sind und deshalb als normale Gestalt angesehen werden müssen (s. Systematik S. 33), treten sie bei anderen nur unter bestimmten ungünstigen Bedingungen — wenn die Kulturen nahe am Absterben sind oder bei Zusatz bestimmter schädigender Stoffe zum Nährboden — auf. Sie unterscheiden sich dann aber durch ihre Regellosigkeit und ihre unter Umständen geradezu abenteuerlichen Formen und durch ihre schlechte Färbbarkeit von den normalen Gebilden, und werden, wenn sie in alten Kulturen auftreten, als Degenerations- und Involutionsformen, und wenn sie durch Zusatz bestimmter Stoffe hervorgerufen sind, nach

dem Vorgang von Maassen¹⁸⁾ als teratologische Wuchsformen bezeichnet. Ein Unterschied zwischen diesen beiden scheint insofern vorhanden zu sein, als die Involutionsformen immer sehr stark geschädigte, dem Absterben nahe Zellen darstellen, während mit der Bildung der teratologischen Formen keine so starke Schädigung der Zelle verbunden zu sein braucht. Die letzteren färben sich auch besser.

Die entstehenden Formen sind sehr mannigfaltig und weichen häufig so sehr von der ursprünglichen Gestalt ab, daß überhaupt keine Ähnlichkeit mehr besteht. Blasig oder keulenförmig aufgetriebene oder auch wurstförmige Gebilde sind besonders häufig, ebenso starke Krümmungen, die in manchen Fällen zu schneckenartigen Bildungen führen können. Fig. 9a zeigt teratologische Formen eines Vibrio, die durch Zusatz von Lithiumchlorid zum Nährboden entstanden sind, Fig. 9b Involutionsformen eines Bazillus aus einer alten Kartoffelkultur.

Unter den Stoffen, die als Zusatz zum Nährboden solche teratologische Formen veranlassen, ist wohl der wirksamste das Lithiumchlorid, das in einer Menge von 0,4–2% dem Nährboden zugesetzt wird. Auch Kochsalz, Koffein und Weinsäure sind wirksam.

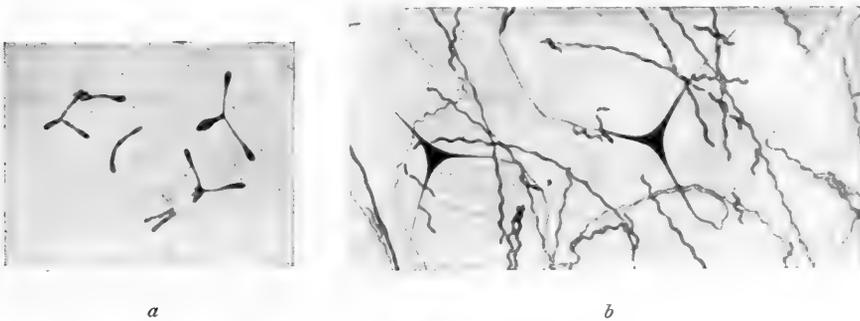


Fig. 10.

Zu den Involutionsformen werden häufig, aber sicher in vielen Fällen mit Unrecht, auch die Verzweigungen gerechnet. Es kommen zwar unter den pathologischen Bildungen auch manchmal Ausbuchtungen der Zellwand vor, die den Eindruck von Verzweigungen machen können. Von diesen sind aber die echten Verzweigungen durch die Regelmäßigkeit ihrer Form und durch die gute Färbbarkeit scharf zu unterscheiden. Solche Verzweigungen treten bei bestimmten Bakterienarten, teils ohne erkennbare Veranlassung, teils unter bestimmten, mit ziemlicher Sicherheit zu reproduzierenden Kulturbedingungen auf. Sie sind häufig beobachtet worden bei Tuberkelbazillen, bei Diphtheriebazillen, beim Rotzbazillus und besonders schön bei Spirillen. Bei *Spirillum rubrum* lassen sie sich z. B. durch Züchtung in Pferdefleischbouillon bei 30°, bei Diphtheriebazillen durch Züchtung auf geronnenem Eiweiß hervorufen. (Reichenbach¹⁹⁾). Fig. 10a zeigt solche Verzweigungen bei Diphtheriebazillen, 10b bei *Spirillum rubrum*.

Wie diese Verzweigungen aufzufassen sind, ist noch unsicher, ich möchte sogar bezweifeln, daß es sich in allen Fällen um gleichwertige Gebilde handelt. In den meisten Fällen wird man wohl in ihnen einen Schritt auf dem Wege der

Entwicklung zu höheren Pilzformen sehen dürfen, zumal sie meistens bei solchen Bakterien vorkommen, die auch sonst gewisse Abweichungen von den gewöhnlichen Bakterien zeigen (Mykobakterien) (s. S. 33). Ob allerdings diese Deutung auch für die Spirillen zutrifft, scheint fraglich. Die Ansicht von Arthur Meyer, die in den Verzweigungen keine Weiterentwicklung, sondern einen Rückschlag sieht, —

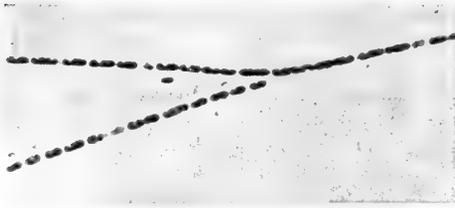


Fig. 11.

aus einem aus einzelnen Zellen bestehenden Bakterienfaden eine Zelle herausschiebt und weiter teilt. „Ast“ und „Stamm“ hängen hier also nicht zusammen (s. Fig. 11 und S. 33).

nach Arthur Meyer sollen die Bakterien von Pilzen mit verzweigten Hyphen abstammen — hat wenig Anklang gefunden.

Von den echten Verzweigungen muß scharf unterschieden werden die sogenannte Pseudodichotomie oder gleitende Verzweigung. Sie entsteht dadurch, daß sich

Verhalten der Bakterien zu Farbstoffen und Lösungsmitteln.

Das Verhalten der Bakterien zu Farbstoffen und Lösungsmitteln soll an dieser Stelle kurz berührt werden, weil aus ihm wichtige Aufschlüsse über die Struktur der Bakterien zu gewinnen sind.

Daß die Bakterien die sogenannten Kernfarbstoffe, besonders die Anilinfarben, begierig aufnehmen, ist schon öfter erwähnt worden. Man erblickt vielfach in diesem Verhalten einen Beweis für das Vorhandensein von fein verteiltem Chromatin. Auch daß die Sporen wegen ihrer derben Membran Farbstoffe nicht aufnehmen, wurde schon hervorgehoben. Eine Färbung der Sporen läßt sich aber erreichen, wenn man besonders intensiv färbende Farbstoffe in der Hitze anwendet oder wenn man die Durchlässigkeit der Membran durch vorheriges Behandeln mit Chromsäure erhöht (s. Methoden).

Die auf diese Weise einmal gefärbten Sporen halten im Gegensatz zu den vegetativen Zellen die Farbe auch bei der Behandlung mit verdünnten Mineralsäuren fest. Ein ähnliches Verhalten wie die Sporen zeigt eine Gruppe von Bakterien, deren Hauptrepräsentant der Tuberkelbazillus ist, die sogenannten säurefesten Bakterien. Auch die lassen sich nur durch besonders intensive Einwirkung färben und widerstehen der Entfärbung durch Säuren. Sie bilden eine auch morphologisch und biologisch nahe verwandte Gruppe.

Die Säurefestigkeit beruht auf dem Vorhandensein eines besonderen, in seiner Zusammensetzung noch nicht sicher bekannten Stoffes. Fett und Wachs, die in den säurefesten Stäbchen ebenfalls reichlich vorhanden sind, sind an der Säurefestigkeit nicht oder nicht ausschließlich beteiligt.

Von besonderer Wichtigkeit in mehrfacher Hinsicht ist das Verhalten der Bakterienzellen zu einer von Gram angegebenen Färbungsmethode. Die Methode beruht darauf, daß gewisse Farbstoffe, Pararosaniline (Gentianaviolett, Methylviolett, Viktoriablau), durch Jodjodkaliumlösung in manchen Bakterien fixiert werden, so

daß sie nun der Entfärbung mit Alkohol widerstehen, während sie in anderen durch dieselbe Behandlung so gelockert werden, daß bei der nachfolgenden Alkoholbehandlung eine Entfärbung eintritt. Die ersteren Arten werden als grampositiv, die letzteren als gramnegativ bezeichnet.

Zu beachten ist, daß Übergänge zwischen beiden Arten insofern vorkommen, als durch lange Einwirkung des Alkohols auch Zellen entfärbt werden können, die bei kurzer Einwirkung die Farbe festhalten. Auch von der Dauer der Färbung, von der Temperatur der Flüssigkeiten und von der Art des benutzten Farbstoffes ist der Grad der Gramfestigkeit abhängig. Neide²⁰⁾ hat deshalb vorgeschlagen, die Gramdauer anzugeben, d. h. die Zeit, die der Alkohol gebraucht, um unter bestimmten, genau fixierten Bedingungen die Entfärbung bis zu einer bestimmten Testfärbung zu bewirken.

Die Ursache der Gramfestigkeit bedarf noch der Aufklärung. Sie kann auf Unterschieden in der chemischen Zusammensetzung beruhen, ebensogut möglich ist es aber auch, daß physikalische Verhältnisse, Verschiedenheiten der Durchlässigkeit oder in der Dichte die Hauptrolle spielen. Auf die Beteiligung der Durchlässigkeit scheint der Umstand hinzuweisen, daß, wie Kruse hervorgehoben hat, die gramfesten Bakterien fast durchweg nicht plasmolysierbar sind.

Das Verhalten zur Gramfärbung ist eine außerordentlich wichtige Eigenschaft der Bakterien und bildet vor allen Dingen ein unentbehrliches Hilfsmittel zu ihrer Klassifizierung und zur Beurteilung ihrer verwandtschaftlichen Verhältnisse. Wenn man auch nicht behaupten kann, daß alle Bakterien gleicher Gramfestigkeit miteinander nahe verwandt sind, so kann doch andererseits ein verschiedenes Verhalten zur Gramfärbung als Beweis gegen die nahe Zusammengehörigkeit angesehen werden.

In gewisser Beziehung zur Säure- und Gramfestigkeit steht, wie Kruse und seine Schüler gezeigt haben, das Verhalten der Bakterien zu verschiedenen chemischen Stoffen, die eine Zerstörung, zum Teil sogar eine vollständige Auflösung der Bakterienzelle bewirken können. Auch gegen einen Teil dieser lösenden Stoffe sind die gramfesten Bakterien widerstandsfähiger als die gramnegativen, während die säurefesten durch die meisten Stoffe überhaupt nicht beeinflusst werden.

Als solche Lösungsmittel kommen vorwiegend in Betracht: Kalilauge, Salzlösungen, Antiformin, gallensaure Salze, Seifen; ferner die Verdauungsfermente, Pepsinsalzsäure und Trypsin, die aber nur auf abgetötete Bakterien wirken. Auch die Auflösung durch die Bakteriolysine gehört hierher, ebenso die Auflösungserscheinungen, die die Bakterien bei der sogenannten Selbstverdauung zeigen.

Systematik der Bakterien.

Auf Grund der eben besprochenen morphologischen Merkmale sind von verschiedenen Seiten Systeme der Bakterien aufgestellt worden. Es liegt aber auf der Hand, daß bei der geringen morphologischen Differenzierung der Bakterien eine Systematik, die sich ausschließlich auf morphologische Merkmale gründet, nur zu wenigen Gattungen führen kann und daß damit die Gefahr vorhanden

ist, daß manche Bakterien, die ihren biologischen Eigenschaften nach nichts miteinander zu tun haben, in eine Gattung vereinigt werden. Außerdem ist noch keine Einigung darüber erzielt, ob und wie weit die einzelnen Merkmale überhaupt zur Abgrenzung der Gattungen benutzt werden dürfen. So hat auch noch keins der aufgestellten Systeme allgemeine Anerkennung gefunden; im Gegenteil: die meisten werden nur von den Erfindern selbst und ihren Schülern benutzt. Man kann deshalb auch von den Medizinern billigerweise nicht verlangen, daß sie die eingebürgerten, für ihre Zwecke vollständig ausreichenden Trivialnamen, wie z. B. Typhusbazillus, Choleravibrio, Staphylokokkus aufgeben und durch Bezeichnungen, die streng nach den Regeln der naturwissenschaftlichen Nomenclatur gebildet sind, ersetzen.

Allgemein anerkannt als Einteilungsprinzip wenigstens für die bislang besprochenen Haplobakterien, ist nur die Gestalt der Bakterienzelle. Daraus ergeben sich drei Familien: Kugelbakterien (Kokkaceen), Stäbchenbakterien (Bazillaceen) und Schraubenbakterien (Spirillaceen). Die Einteilung der Kokken in Gattungen erfolgt gewöhnlich nach der Aufeinanderfolge der Teilungsrichtungen und nach der Form der dadurch entstehenden Verbände (s. S. 18). Von einzelnen Autoren wird nebenbei auch die Begeißelung benutzt, andere bestreiten die Berechtigung dazu.

Noch größer ist die Uneinigkeit bei den Stäbchenbakterien. Hier scheint sich die Einteilung in sporenbildende und nichtsporenbildende Arten von selbst zu ergeben, da diese beiden Gruppen auch in vielen anderen Eigenschaften übereinstimmen. Trotzdem wird die Berechtigung dieser Einteilung von Alfred Fischer mit der schwer zu beweisenden Behauptung bestritten, daß die bisher als sporearlos bekannten Arten unter günstigen Bedingungen sicher imstande seien, Sporen zu entwickeln. Andererseits benutzt Fischer als Artmerkmal die Gestaltsveränderung, die bei der Sporenbildung durch die Spore hervorgerufen wird, was von den meisten übrigen Botanikern wegen der zahlreichen Übergänge abgelehnt wird. Die Art der Begeißelung wird hier meistens als Merkmal anerkannt, von Lehmann und Neumann abgelehnt. Lehmann und Neumann teilen deshalb die ganze Familie der Stäbchenbakterien nur in zwei Genera: *Bazillus* und *Bakterium* ein, *Bazillus* mit, und *Bakterium* ohne Sporen.

Für die Schraubenbakterien wird jetzt wohl allgemein anerkannt, daß sie sich mit Sicherheit nur durch die Begeißelung unterscheiden lassen. Das früher oft benutzte Merkmal der Länge der Zelle — *Vibrio* mit einem halben, *Spirillum* mit mehreren ganzen Schraubengängen — hat sich nicht aufrecht erhalten lassen, weil einmal typische Spirillen, z. B. *Spirillum volutans*, unter gewissen Bedingungen in *Vibrio*form wachsen, und weil es zweitens sehr schwer festzustellen ist, ob Spirillenformen aus einer einzigen Zelle oder aus mehreren aneinander hängenden Vibrionen bestehen. Die jetzige Einteilung nach der Begeißelung — *Vibrio* monotrich, *Spirillum* lophotrich — stimmt mit den alten Begriffen ziemlich genau, aber nicht absolut überein. Der choleraähnliche *Vibrio* Massauah, der ein Geißelbüschel besitzt, müßte z. B. als *Spirillum* bezeichnet werden.

Mykobakterien.

Von den Haplobakterien werden jetzt wohl allgemein, und zwar mit Recht, eine Anzahl stäbchenförmiger Arten abgetrennt, die sich durch die unregelmäßige Form ihrer Zellen und durch die häufig auftretenden Verzweigungen von ihnen unterscheiden. Es gehören dazu z. B. der Diphtheriebazillus, der Rotzbazillus, die Tuberkelbazillen und die übrigen säurefesten Stäbchen. Lehmann und Neumann haben sie zu den Streptotricheen, von Lehmann und Neumann Aktinomyzeten genannt, gestellt. Doch scheint mir zwischen ihnen und den eigentlichen Streptotricheen, die sich durch das stetige Vorhandensein von Verzweigungen und mehr noch durch die Ausbildung von Lufthyphen und Konidien auszeichnen, noch ein so großer Unterschied zu sein, daß es wohl besser ist, sie mit Kruse und Benecke in einer besonderen Familie der Mykobakterien unterzubringen.

Purpurbakterien.

Ebenfalls von den Haplobakterien abzutrennen sind die sogenannten Purpurbakterien. Es handelt sich hier um meistens sehr große Organismen, deren Zellform der der Haplobakterien entspricht, die sich aber durch das Vorhandensein eines purpuroten, intrazellulär gelegenen Farbstoffes von ihnen unterscheiden; bei mehreren Arten sind außerdem Schwefelkörnchen eingelagert. Der Farbstoff besteht aus zwei verschiedenen Substanzen, Bacteriopurpurin und Bacteriochlorin, die in verschiedenem Verhältnis miteinander gemischt sind, und dadurch die verschiedene Farbe der Bakterien bedingen. Eine medizinische Bedeutung kommt diesen Arten nicht zu.

Fadenbakterien.

Noch größere Verschiedenheit von den echten Bakterien zeigen die sogenannten Fadenbakterien (Trichobakterien, Desmobakterien), die den Algen schon recht nahe stehen. Bei fast allen Arten sind die Fäden in eine Scheide eingeschlossen. Das Wachstum geschieht nur nach einer Richtung, die Fäden haben also zwei deutlich verschiedene Pole, vielfach ist sogar das eine Ende mit Hilfe einer sogenannten Haftscheibe festgewachsen. Am freien Ende des Fadens schnüren sich Zellen, Konidien, ab, die teils begeißelt, teils unbegeißelt sind und der Verbreitung dienen. Echte Verzweigungen kommen nicht vor, nur bei einer Art, Cladothrix, Pseudodichotomie (s. Fig. 10). Zu den Trichobakterien gehören die Eisenbakterien Leptothrix, Crenothrix und die schraubenförmig gewundene Gallionella, die sämtlich Eisen in ihren Scheiden aufspeichern. Ferner das Schwefelbakterium Beggiatoa, das keine Scheide besitzt, sich aber durch seine kriechende, nicht durch Geißeln verursachte Bewegung und die Schwefelkörnchen von den echten Bakterien mit Sicherheit unterscheidet.

Literatur.

- 1) Benecke, W., Bau und Leben der Bakterien. Leipzig und Berlin 1912.
- 2) Fischer, Alfred, Vorlesungen über Bakterien, 2. Aufl. Jena 1903.
- 3) Flügge, C., Grundriß der Hygiene, 7. Aufl. Leipzig 1912.
- 4) Ders., Die Mikroorganismen. Leipzig 1896.

- 5) Fraenkel, C., u. Pfeiffer, R., Mikrophotographischer Atlas der Bakterienkunde. Berlin 1891/92.
- 6) Heim, L., Lehrbuch der Bakteriologie. Stuttgart 1911.
- 7) Kolle, W., u. Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl. Jena 1911.
- 8) Kruse, W., Allgemeine Mikrobiologie. Leipzig 1910.
- 9) Lehmann, K. B., u. Neumann, R. O., Atlas und Grundriß der Bakteriologie, 4. Aufl. München 1907.
- 10) Meyer, Arthur, Die Zelle der Bakterien. Jena 1912.
- 11) Migula, W., System der Bakterien. Jena 1897/1900.
- 12) Rosenthal, W., Zeitschrift für Hyg. u. Inf., Bd. LX, S. 169.
- 13) Bütschli, O., Über den Bau der Bakterien und verwandten Organismen. Leipzig 1890.
- 14) Ellis, D., Zentralbl. f. Bakt. 1903, Bd. XXXIII, S. 1.
- 15) Babès, V., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1889, Bd. V, S. 173.
- 16) Ders., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1895, Bd. XX, S. 412.
- 17) Ernst, P., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1889, Bd. V, S. 428.
- 18) Maassen, A., Arb. a. d. Kais. Ges.-A., 1904, Bd. XXI, H. 3.
- 19) Reichenbach, H., Zentralbl. f. Bakt. 1901, Bd. I, XXIX, S. 553.
- 20) Neide, E., Zentralbl. f. Bakt., I. Orig., 1904, Bd. XXXV, S. 508.

II. Biologie der Bakterien.

Vermehrung.

Die Vermehrung geschieht ausschließlich durch Zweiteilung. Die Zellen strecken sich in die Länge, dann beginnt von der Außenwand her, zunächst in Form eines Ringes, die Bildung der Scheidewand, die sich dann in zwei Lamellen spaltet.

Die Zeitdauer von einer Teilung bis zur anderen läßt sich mit einiger Sicherheit nur bei ganz jungen Kulturen bestimmen; sie beträgt im günstigsten, bislang beobachteten Falle 17 Minuten.

In alten Kulturen ist die Generationsdauer wahrscheinlich viel größer; genaue Angaben lassen sich darüber aber nicht machen.

Die Generationsdauer wird gewöhnlich so bestimmt, daß die Anzahl der Generationen in einer bestimmten Zeit t , in der sich die Bakterienmenge a auf die Zahl b vermehrt hat, nach der Formel $n = \frac{\log b - \log a}{\log 2}$ berechnet wird, und daß t durch n dividiert wird. Streng genommen gibt diese Formel aber nicht die Generationsdauer, d. h. die Zeit von einer Teilung bis zur anderen, sondern die Zeit, in der sich die gerade vorhandene Bakterienmenge verdoppelt hat. Die beiden Begriffe sind nur dann identisch, wenn sich alle Zellen wirklich teilen. Das ist aber in Kulturen, die älter als etwa 8 Stunden sind, zweifellos nicht der Fall; hier sistiert bei einer Anzahl von Zellen die Teilung, ein Teil stirbt sogar schon ab. Nach Hehewerth sollen sogar schon in 4stündigen Kulturen 40% der Bakterien abgestorben sein, und wenn auch diese Angabe sicher zu hoch ist, so ist doch andererseits kein Zweifel, daß das Absterben schon ziemlich früh beginnt, und neben der Vermehrung einhergeht.

Die scheinbar primitive Art der Vermehrung durch Zweiteilung würde, wenn sie wirklich längere Zeit in mathematisch regelrechter Weise verlief, ungeheure Mengen liefern können. Bei einer Generationsdauer von 20 Minuten würde sich in 24 Stunden ein einziger Bazillus auf 2^{72} , also auf 472.10^{19} vermehren. Das Gewicht dieser Bakterienmasse würde, wenn wir ein Milligramm zu einer Milliarde rechnen, 4720 Tonnen betragen.

Bewegung und Taxien.

Daß die Fortbewegung bei den echten Bakterien ausschließlich durch Geißeln geschieht, ist bereits erwähnt worden. Die Ge-

schwindigkeit, die unter dem Mikroskop sehr groß erscheint, ist in Wirklichkeit aber nur unbedeutend. Nach Lehmann und Fried²⁾ beträgt die durchschnittliche Bewegung in der Sekunde bei den schnellsten beobachteten Bakterien (Cholera vibrionen) 30 μ , die kleinste (Megatherium) 8 μ .

Die Bewegung ist häufig mit einer Drehung um die Körperachse verbunden. Die Spirillen drehen sich um ihre Längsachse, Stäbchen, besonders wenn sie zu mehreren aneinander haften, schwimmen ohne Achsendrehung schlängelnd dahin, andere drehen sich um die Querachse, und machen dabei purzelnde Bewegungen. Besonders bei Sarzinen tritt diese purzelnde, scheinbar unkoordinierte Bewegung hervor. Man hat sogar bei solchen Bewegungen von Koordinationsstörungen gesprochen. So viel ist jedenfalls sicher, daß es besonderer, noch ganz unbekannter Koordinationsmechanismen bedarf, um die sehr zahlreichen Geißeln bei einem lateral begeißelten Bazillus zu zweckmäßigem Zusammenarbeiten zu bringen.

Die Bakterien unterliegen, wie alle kleinen, in Flüssigkeiten suspendierten Teilchen, auch der sogenannten Brownschen Molekularbewegung, die nicht immer ganz leicht von der Eigenbewegung zu unterscheiden ist. Sehr zu empfehlen ist in solchen Fällen der Vorschlag von Lehmann und Neumann, die Eigenbewegung durch eine Spur Sublimat auszuschalten. Wenn danach die Stärke der Bewegung nicht geändert wird, so handelt es sich sicher nicht um Eigenbewegung.

Die Bewegung der Bakterien läßt sich durch verschiedene auf sie wirkende Reize in bestimmte Richtungen lenken. Diese Reizbewegungen werden als Taxien bezeichnet. Die wichtigste von ihnen ist die von Pfeffer entdeckte und genau studierte Chemotaxis, die durch chemische Reize ausgelöst wird.

Die Versuche werden nach dem Vorgang von Pfeffer so angestellt, daß eine sehr feine, mit dem zu prüfenden Stoffe gefüllte, an einem Ende zugeschmolzene Kapillare mit dem offenen Ende in einen Tropfen der bakterienhaltigen Flüssigkeit gebracht wird. Die Chemotaxis zeigt sich dann dadurch, daß sich die Bakterien an der Mündung der Kapillare, wo der anlockende Stoff in die Umgebung hinein diffundiert, ansammeln und auch zum Teil in die Kapillare hinein schwimmen. Dieser positive Chemotaxis steht auch eine negative gegenüber: manche Stoffe wirken abstoßend auf die Bakterien. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß gute Nährstoffe (Pepton, Fleischextrakt, Asparagin, Kalisalze) positive, Gifte dagegen (Säuren, Alkohol) negative Chemotaxis bewirken. Die Chemotaxis ist demnach als ein für die Bakterien zweckmäßiger Vorgang aufzufassen. Doch gibt es zahlreiche Ausnahmen von dieser Regel, auch verhalten sich denselben Stoffen gegenüber verschiedene Bakterienarten verschieden, und derselbe Stoff kann, je nach der Konzentration, verschiedene Wirkungen ausüben.

Bezüglich der Reizschwelle, d. h. derjenigen Konzentration, des Stoffes die noch deutliche Chemotaxis hervorruft, gilt, wie Pfeffer nachgewiesen hat, das Webersche Gesetz: es ist nicht die absolute Menge des Stoffes, sondern das Verhältnis seiner Konzentration zu der des umgebenden Mediums maßgebend. Dieses Verhältnis ist konstant, aber je nach Stoff und Bakterienart verschieden.

Für die Erklärung der Chemotaxis gibt es zwei Möglichkeiten: Es wäre denkbar, daß die Bakterien durch einen direkten, den Zelleib oder die Geißeln

ungleichmäßig treffenden Reiz sich in die Bewegungsrichtung einstellen (Topotaxis), oder aber, daß sie nur zufällig in den Bereich des ihnen zusagenden Reizmittels gerieten, und dann, wenn sie diesen Bereich zu verlassen im Begriff sind, durch eine Schreckbewegung zum Stillstand und zur Umkehr veranlaßt werden (Phobotaxis). Dieser letztere Modus ist zuerst von Engelmann für die bei gewissen Bakterien (Purpurbakterien) vorkommende Anlockung durch Licht (Phototaxis) sicher nachgewiesen worden, und kommt auch nach neueren Untersuchungen (E. Pringsheim)³⁾ bei der Chemotaxis der Bakterien allein in Betracht.

Andere Arten von Taxien sind die Osmotaxis, welche die Bakterien den günstigsten osmotischen Druck aufsuchen läßt. Auch eine Galvanotaxis ist beobachtet worden: nach Lortet⁴⁾ sollen sich bewegliche Bakterien, wenn man Induktionsströme durch das Präparat leitet, mit ihrer Längsachse in die Richtung des Stromes einstellen, ohne allerdings Ortsbewegungen auszuführen.

Verhalten der Bakterien gegen äußere Einflüsse.

Verhalten zur Temperatur.

Wie für alle lebenden Organismen, so ist auch für das Leben der Bakterien die Temperatur von ausschlaggebender Bedeutung. Die Temperaturbreite, innerhalb deren die Bakterien zu gedeihen vermögen, ist zwar für die meisten Arten recht groß, es läßt sich aber für jede Art eine obere und eine untere Grenze der Vegetationsmöglichkeit bestimmen. Man kann deshalb den Einfluß der Temperatur durch die Angabe dreier Kardinalpunkte ausdrücken: des Minimums, das die untere Grenze, des Maximums, das die obere Grenze der Vermehrungsmöglichkeit bedeutet, und des Optimums, d. h. derjenigen Temperatur, bei der das Bakterium am besten gedeiht. Das Optimum liegt nicht immer an einer scharf begrenzten Stelle, sondern umfaßt häufig eine Breite von mehreren Graden.

Nach der Lage der Kardinalpunkte lassen sich nach dem Vorgang von Lehmann und Neumann die Bakterien in drei Gruppen einteilen:

1. Psychrophile Bakterien. Minimum 0°, Optimum 15–20°, Maximum 30°.
2. Mesophile Bakterien. Minimum 9–30°, Optimum 28–38°, Maximum 43–50°.
3. Thermophile Bakterien. Minimum 40–49°, Optimum 50–65°, Maximum 60–75°*).

Zu den psychrophilen Arten gehören viele Wasserbakterien und auch die meisten Leuchtbakterien. Die Gruppe der mesophilen umfaßt sämtliche pathogenen Bakterien, aber auch den größten Teil der Saprophyten. Zu den thermophilen Bakterien endlich gehören eine Reihe von Bakterien, die sich in der Natur an besonders warmen Standorten, in heißen Quellen, in den sonnendurchwärmten Erdschichten, besonders in den Tropen, vorfinden. Auch diejenigen Bakterien, deren Lebenstätigkeit starke Temperaturerhöhung bewirkt, (Zersetzung von Mist, Selbsterhitzung des Heues) gehören hierher.

Scharfe Grenzen zwischen den drei Gruppen existieren aber nicht. Es ist auch nicht gesagt, daß die Verschiebung der Kardinalpunkte immer in demselben Sinne stattfindet. Ein recht niedriges

*) Die Zahlen sind unter Berücksichtigung neuerer Untersuchungen gegen die von L. u. N. etwas verändert.

Minimum kann z. B. mit einem relativ hohen Optimum oder Maximum zusammenfallen. Denn die Temperaturbreite innerhalb deren, die Bakterien zu gedeihen vermögen, schwankt innerhalb sehr weiter Grenzen. Beim Tuberkelbazillus z. B. liegt das Minimum bei etwa 30°, das Maximum bei 42, die Existenzbreite beträgt also nur 12°, während sie bei manchen Saprophyten bis nahe an 40° betragen kann. Auch ein hohes Maximum braucht nicht immer mit einem besonders hohen Optimum zusammen zu fallen: das letztere kann bei etwa 37° liegen, während noch Temperaturen von 60° Wachstum gestatten. Solche Arten werden wohl auch im Gegensatz zu den eigentlichen Thermophilen als thermotolerant bezeichnet.

Schädigungen durch hohe und niedrige Temperaturen.

Wird das Minimum nach unten überschritten, so hört das Wachstum auf. Eine Schädigung des Bakteriums tritt aber erst bei sehr tiefen Temperaturen ein; die in der Natur vorkommenden tiefsten Kältegrade sind meistens nicht imstande, Bakterien abzutöten.

Bei einer dreimonatigen Einwirkung der sibirischen Winterkälte, die bis zu $-44,8^{\circ}$ herunter ging, wurden nur die Vibrionen (Cholera, Finkler-Prior, Metschnikoff) und Dysenteriebazillen abgetötet, 17 andere untersuchte Bakterienarten blieben am Leben⁵⁾. Selbst die Temperatur der flüssigen Luft vermag nach J. Meyer⁶⁾ Staphylokokken und Milzbrandsporen nicht abzutöten. Nach Mac Fadyen⁷⁾ sollen sogar 5—7 Tage bei der Temperatur der flüssigen Luft nicht zur Abtötung aller Zellen einer Kultur ausreichend sein. Auf trockene Bakterien und Bakteriensporen wirkt die Temperatur der flüssigen Luft direkt konservierend (Paul⁸⁾).

Sehr viel energischer wirken hohe Temperaturen. Hier genügt vielfach schon eine Überschreitung des Maximums um wenige Grade, um, wenn auch nicht ein Absterben aller Zellen, so doch eine deutliche Verminderung ihrer Zahl herbei zu führen.

Das Absterben einer Bakterienmenge unter dem Einfluß irgendeiner Schädlichkeit, geht im allgemeinen so vor sich, daß die einzelnen Zellen nicht zu gleicher Zeit abgetötet werden, sondern daß sich der Absterbevorgang über längere Zeit hinzieht. Meistens ergibt sich dabei eine ganz bestimmte gesetzmäßige Absterbeordnung, und zwar folgt der Absterbevorgang einem Exponentialgesetz, so daß also die Menge der in der Zeiteinheit absterbenden Individuen immer der Anzahl der noch vorhandenen proportional ist. Von 100000 Keimen würden also, wenn in der Minute immer ein Fünftel der jeweils vorhandenen abstirbt, in der ersten Minute 20000 in der zweiten 16000, in der dritten 12800, in der vierten 10240, in der fünften 8192 absterben usw. Die Verringerung der Anzahl der Lebenden geht also zuerst rasch, dann immer langsamer vor sich. Es beruht das auf der verschiedenen Resistenz der in der Kultur vorhandenen Individuen. Wenn man also von Abtötungszeiten schlechtweg spricht, so ist damit gewöhnlich die Abtötungszeit der widerstandsfähigsten Individuen gemeint. Man muß sich aber gegenwärtig halten, daß diese nur einen sehr geringen Bruchteil der Gesamtzahl ausmachen. Für die Theorie und für die praktische Desinfektion ist die Kenntnis dieser Verhältnisse nicht ohne Bedeutung⁹⁾.

Bei den meisten Bakterien, mit Ausnahme der thermophilen natürlich, genügt eine einstündige Einwirkung einer Temperatur von 56°, um mit Sicherheit vollständige Abtötung zu erzielen. Höhere Temperaturen wirken erheblich schneller. Bei 60° genügen schon 10, bei 70 etwa 5 und bei 80° eine Minute zur Abtötung. All-

gemein gültige Zahlen lassen sich aber nicht angeben. Die einzelnen Bakterienarten verhalten sich verschieden, und auch das Medium, in dem sie suspendiert sind, ist von Einfluß. In guter Nährlösung ist eine längere Abtötungszeit erforderlich als in Wasser oder Kochsalzlösung.

Sehr viel widerstandsfähiger sind die Sporen: sichere Abtötung in kurzer Zeit wird nur durch die Siedetemperatur erreicht. Die Unterschiede bei den einzelnen Bakterienarten sind hier besonders groß: Milzbrandsporen z. B. sterben in wenigen Minuten (2—10), während die Sporen mancher Kartoffelbazillen 10 Stunden und mehr vertragen.

Ebenso wie der Aufenthalt in einer siedenden Flüssigkeit wirkt die Erhitzung in gesättigtem Dampf bei 100°.

Die Wirksamkeit der feuchten Hitze läßt sich sehr steigern, wenn die Temperatur der Flüssigkeit durch Druckvermehrung erhöht wird. Im Autoklaven lassen sich deshalb auch die widerstandsfähigen Sporen in kurzer Zeit vernichten; Kartoffelbazillen, die bei 100° nach 6 Stunden abstarben, erlagen bei einem Überdruck von etwas über einer Atmosphäre (122°) schon in 10 Minuten, bei 2 Atmosphären (134°) sofort (Globig¹⁰). Setzt man durch Vermindern des Druckes die Temperatur herunter, so steigt auch die Abtötungszeit, doch ist Dampf wirksamer als Wasser von derselben Temperatur.

Ganz anders wie im Wasser oder in gesättigtem Dampf verhalten sich die Bakterien, wenn sie in trockenem Zustande der Hitze ausgesetzt werden. Dann sind wesentlich höhere Temperaturgrade resp. längere Abtötungszeiten erforderlich.

Bei 100° mag etwa 1 Stunde zur Abtötung aller vegetativen Formen erforderlich sein. Durch Erhöhung des Wasserdampfgehaltes läßt sich die Wirkung der heißen Luft steigern. Bei 60% relativer Feuchtigkeit genügt eine 15 Minuten lange Einwirkung einer Temperatur von 90—95°, um alle vegetativen Formen abzutöten. Ungesättigter überhitzter Dampf, d. h. ein Dampf, dessen Temperatur höher ist als seinem Druck entsprechen würde, wirkt ähnlich wie Luft von entsprechendem Wassergehalt. Die Überhitzung setzt also die Desinfektionswirkung erheblich herunter.

Sporen sind natürlich auch hier viel resistenter; einstündiges Erhitzen auf 150—160° ist zur Vernichtung erforderlich.

Einwirkung des Lichtes.

Im Gegensatz zu den höheren chlorophyllhaltigen Pflanzen haben die Bakterien das Licht zum Leben nicht nötig. Eine Ausnahme machen nur die Purpurbakterien, insofern, als für sie das Licht zwar nicht immer unbedingt nötig, aber doch für ihr Gedeihen förderlich ist.

Stärkere Belichtung wirkt auf die Bakterien entwicklungshemmend, bei längerer Dauer abtötend. Diffuses Tageslicht tötet nach Dieudonné¹¹) im Frühjahr und Sommer in 5—6 Stunden vegetative Formen, direktes Sonnenlicht in 1—2 Stunden. Um die Lichtwirkung zu demonstrieren, kann man nach H. Buchner¹²) so vorgehen, daß man eine dicht besäte Agarplatte auf der Rückseite mit einem Kreuz aus schwarzem Papier beklebt, und dann von dieser Seite her der Sonne exponiert. Die Bakterien wachsen dann nur an den vom Licht nicht getroffenen Stellen: es entsteht ein aus Bakterienkolonien gebildetes Kreuz, während die übrigen Teile der Platte steril bleiben.

Die Wirkung der Lichtstrahlen nimmt mit ihrer Wellenlänge, allerdings nicht in regelmäßiger Weise, ab. Am wirksamsten sind die ultravioletten bis blauen Strahlen, grünes Licht wirkt schwach, rotes und gelbes gar nicht.

Zur Schädigung der Bakterien kann zweifellos auch die Erwärmung durch die Sonnenstrahlen beitragen. Daß die Wärmestrahlung aber nicht den Hauptanteil an der Schädigung ausmacht, läßt sich dadurch nachweisen, daß man sie durch geeignete Filter zurückhält.

Auch durch künstliche Lichtquellen, besonders wenn sie reich an ultravioletten Strahlen sind, lassen sich starke Wirkungen erzielen. Besonders intensiv wirkt die Quecksilberlampe, bei der die Abtötungszeit nur nach Sekunden zählt. Sie läßt sich deshalb unter gewissen Bedingungen in der Praxis zur Wassersterilisierung verwenden.

Im übrigen ist aber die Bedeutung der keimtötenden Wirkung des Lichtes sowohl in der freien Natur wie auch für Desinfektionszwecke vielfach sehr überschätzt worden.

Die Wirkung des Lichtes beruht zum größten Teil auf einer direkten Beeinflussung des Protoplasmas. Chemische Veränderungen des Nährbodens (Bildung von Ozon und Wasserstoffsperoxyd) sind zwar beteiligt, vermögen aber nicht die fast momentane Wirkung größerer Ultraviolettmengen zu erklären.

Durch Beimischung von fluoreszierenden Farbstoffen (Eosin und seinen Verwandten) zu der die Bakterien umgebenden Flüssigkeit, läßt sich, wie zuerst Tappeiner gezeigt hat, die Wirkung des Lichtes verstärken.

Einwirkung der Elektrizität.

Eine direkte Einwirkung eines durch das Kulturmedium geleiteten Gleichstromes findet bei den bislang angewandten Stromdichten nicht statt. Dagegen können durch die Produkte der Elektrolyse Schädigungen der Bakterien, bei beweglichen vielleicht auch chemotaktische Bewegungen, hervorgerufen werden. Starke Wechselströme beeinflussen die Lebenstätigkeit der Bakterien überhaupt nicht. Über Galvanotaxis durch Induktionsströme s. S. 36.

Passive Bewegungen im elektrischen Felde erleiden die Bakterien, wie andere kleine suspendierte Körper, die in dem Medium, in dem sie suspendiert sind, eine Ladung annehmen, durch die sogenannte Kataphorese, und zwar bewegen sie sich, da sie negativ geladen sind, zur Anode. Es scheinen aber zwischen den einzelnen Bakterienarten große quantitative Unterschiede zu bestehen.

Röntgenstrahlen beeinflussen, im Gegensatz zu einer älteren Mitteilung von Rieder, nach neueren Untersuchern die Bakterien nicht nennenswert. Die bei manchen Hautaffektionen beobachtete günstige Wirkung muß deshalb auf der Beeinflussung des Gewebes, nicht auf der Abtötung der Erreger beruhen.

Dagegen üben Radiumstrahlen deutlich nachweisbare Wirkungen aus. Nach Pfeiffer und Friedberger¹³⁾ wurden sogar Milzbrandsporen, die in sehr kurzer Entfernung (3–4 mm) dem Radiumpräparat ausgesetzt waren, nach 3×24 Stunden abgetötet.

Auch die Radiumemanation hat nach Jansen¹⁴⁾ eine, wenn auch nur schwache, bakterizide Wirkung.

Wirkung des Austrocknens.

Sämtliche Bakterien vermögen, wie die meisten anderen niederen Organismen, eine Zeitlang in trockenem Zustande zu leben, doch existieren unter den einzelnen Arten sehr große quantitative Verschiedenheiten. Während bei Meningokokken und Cholera-vibrionen die Lebensdauer nach Minuten und Stunden, allerhöchstens nach Tagen zählt, können Staphylokokken jahrelang im trockenem Zustande am Leben bleiben. Von großem Einflusse ist das Medium, in dem die Austrocknung stattfindet: durch Eintrocknung in eiweißhaltigen Flüssigkeiten (Blut, Eiter, Schleim, Milch) wird die Lebensdauer außerordentlich stark verlängert. Auch das Substrat, auf dem die Eintrocknung stattfindet, ferner die Dicke der Schicht, und die Anzahl der eingetrockneten Bakterien ist von großem Einfluß. Am raschesten sterben die Bakterien ab, wenn sie in feinsten Tröpfchen verstäubt waren oder an sehr feinen Luftstäubchen haften. An freier Luft ist wegen der wechselnden Feuchtigkeit die Haltbarkeit geringer, als wenn die Aufbewahrung in ständig trockner Luft (über Chlorkalzium — nicht über Schwefelsäure) stattfindet (Heim)¹⁸⁾. Unter diesen Bedingungen halten sich viele pathogene Bakterien jahrelang.

Die Kenntnis der Haltbarkeit im trockenem Zustande ist für die Frage der Verbreitung der Infektionskrankheiten durch die Luft von großer Bedeutung. Dabei ist zu bedenken, daß die Keime, wenn sie durch schwache Luftströme verbreitet werden sollen, an sehr feinen Staubteilchen angetrocknet sein müssen, und es muß in jedem einzelnen Falle geprüft werden, ob das betreffende Bakterium unter diesen Bedingungen lebensfähig sei. M. Neisser¹⁷⁾ hat experimentell nachgewiesen, daß von den pathogenen Keimen nur verhältnismäßig wenige (Milzbrandsporen, Pyocyaneus, Tuberkelbazillen und Staphylokokken) die Antrocknung an so feine Stäubchen vertragen, daß sie durch schwache Luftströme, wie sie in geschlossenen Räumen regelmäßig vorkommen, transportiert werden können.

Druck.

Hoher Druck bewirkt in den bisher angewandten Grenzen (3000 Atmosphären) keine Abtötung der Bakterien, wenn die Drucksteigerung in einem indifferenten Medium und nicht etwa in Gasen (Sauerstoff oder Kohlensäure) stattfindet, die bei solchen Spannungen an sich schädlich wirken. Doch sollen nach Chlopin und Tammann¹⁷⁾ bei so hohem Druck dauernde Schädigungen der Virulenz und der Gärfähigkeit auftreten.

Bewegung und Erschütterung.

Von einer gewissen praktischen Bedeutung ist die Frage, ob Bakterien durch Bewegung oder Erschütterung des Nährbodens in ihrer Lebensfähigkeit beeinflußt werden. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind nicht übereinstimmend. Während früher der Bewegung ein großer Einfluß zugeschrieben wurde, sogar die leichten Erschütterungen durch arbeitende Dampfmaschinen sollten nach Meltzer die Bakterien stark schädigen, sind nach den Untersuchungen von Leh-

mann und seinen Schülern die Bewegungen nur in so weit schädlich, wie ein Zusammenstoß der Bakterien untereinander und vor allen Dingen mit der Gefäßwand durch sie verursacht wird, so daß also die Schädigungen auf mechanische Läsionen zurückzuführen wären. Vielleicht verhalten sich auch die einzelnen Bakterienarten verschieden.

Einwirkung chemischer Stoffe.

Eine große Reihe von Stoffen vermag je nach ihrer Konzentration das Bakterienleben schädlich zu beeinflussen. Man pflegt diese Stoffe, wenn sie in geringer Konzentration wirksam sind, als Gifte zu bezeichnen, ohne daß sich aber eine scharfe Definition des Begriffes geben ließe.

Für die meisten dieser Stoffe ist die Einwirkung auf die Bakterien in folgender Weise von der Konzentration abhängig.

1. Innerhalb einer gewissen, für jeden Stoff besonders festzustellenden Konzentration ist keine merkbare Wirkung vorhanden.

2. Bei etwas größeren Konzentrationen findet zunächst, wenn die Stoffe dem Nährboden zugesetzt werden, eine Begünstigung des Wachstums, unter Umständen auch der chemischen Leistungen des Bakteriums statt. Das ist nachgewiesen von Hüne¹⁸⁾ z. B. für Kupfersulfat, Sublimat, Formaldehyd, von Fred¹⁹⁾ für Schwefelkohlenstoff, Salvarsan, Kupfersalze, Kaliumbichromat. Wahrscheinlich handelt es sich hier um ein allgemeines Gesetz.

3. Bei weiterer Erhöhung der Konzentration beginnt Entwicklungshemmung: die Bakterien kommen spärlicher und schließlich gar nicht mehr fort.

4. Noch weitere Konzentrationssteigerungen bewirken Abtötung. Zwischen 3 und 4 ist schwer eine scharfe Grenze zu ziehen, da dieselbe Konzentration, die gerade Entwicklungshemmung verursacht, bei längerer Einwirkung auch schon Abtötung, wenigstens der minder resistenten Individuen, hervorrufen kann.

Durch die Angabe dieser vier Konzentrationen läßt sich die Einwirkung jedes Giftes auf das Bakterienleben charakterisieren. Dabei ist aber zu beachten, daß sich die einzelnen Bakterien in ihrer Resistenz sehr verschieden verhalten, und zwar auch in der Weise, daß manche Arten eine besondere Resistenz oder besondere Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Giften aufweisen.

Ferner ist bei Versuchen über Entwicklungshemmung die Art des Nährbodens und bei Abtötungsversuchen die Art des Mediums, in dem die Bakterien suspendiert sind, von Einfluß. In guten Nährlösungen und besonders in eiweißhaltigen Flüssigkeiten sind sehr viel höhere Konzentrationen zur Abtötung erforderlich, als in Wasser.

Auch verhalten sich angetrocknete Bakterien ganz anders als in Flüssigkeit aufgeschwemmte. Daß Sporen sehr viel resistenter sind als vegetative Formen, ist selbstverständlich. Die Temperatur ist sowohl für die Entwicklungshemmung wie für die Abtötung von großem Einfluß.

Alle diese Momente müssen berücksichtigt werden, wenn der Wirkungswert eines bestimmten Stoffes festgestellt werden soll, und besonders auch dann, wenn die praktische Bedeutung eines Giftes als Desinfektionsmittel zu prüfen ist.

Den Grund für die giftige Wirkung müssen wir in einer direkten Schädigung des Protoplasmas der Bakterienzelle suchen, ohne daß wir uns aber ein genaueres Bild des Vorganges machen können.

Verschiedenheiten zwischen den einzelnen Stoffen existieren aber insofern, als wahrscheinlich die Art der Bindung an die Bakterienzelle auf verschiedene Weise vor sich gehen kann. Während z. B. das Sublimat und ebenso die übrigen Schwermetallsalze höchstwahrscheinlich chemisch an die Zelle gebunden werden, wird das Phenol wohl nur durch Adsorption an die Zelle fixiert. Weitere Unterschiede zwischen den einzelnen Mitteln beruhen darauf, daß bei einer Reihe von ihnen für die Wirksamkeit die freien Ionen das Ausschlaggebende sind, daß also ihre Wirksamkeit mit dem Dissociationsgrad zunimmt, während bei anderen das Molekül als solches wirkt. Sublimat und Phenol sind auch hier Beispiele für entgegengesetztes Verhalten.

Die Stoffe, die als Gifte für Bakterien anzusehen sind, gehören sehr verschiedenen Klassen an. Eine vollständige Aufzählung ist nicht möglich, nur die wichtigsten mögen hier genannt werden (näheres siehe im Kapitel Desinfektion).

Besonders wirksam sind die Salze einiger Schwermetalle: Silber, Gold, Quecksilber und Kupfer; Eisen ist wenig, Blei, Nickel und Zink gar nicht wirksam. Starke Wirkungen haben auch Alkalien, und zwar die Hydroxyde der Erdalkalimetalle — besonders wichtig ist der Ätzkalk — wie auch die der Alkalimetalle. Weniger wirksam sind die Karbonate. Von Seifen sind nur die Salze der gesättigten Fettsäuren wirksam. Mineralsäuren wirken sehr stark, ebenso die Halogene. Auch die Sauerstoff abspaltenden Körper (Ozon, Wasserstoffsperoxyd) wirken kräftig; ebenso das Kaliumpermanganat. Äthylalkohol ist ein kräftiges Desinfektionsmittel, aber nur in bestimmter Verdünnung mit Wasser. Sehr wirksam und von großer praktischer Bedeutung ist der Formaldehyd. Von den aromatischen Verbindungen ist hauptsächlich das Phenol und seine Homologe durch seine ausgedehnte praktische Anwendung bekannt.

Zusammensetzung, Ernährung und Stoffwechsel der Bakterien.

Zusammensetzung.

Die Zusammensetzung der Bakterien schwankt außerordentlich stark je nach der Art und bei den einzelnen Arten nach der Zusammensetzung des Nährbodens. Auch die Züchtungstemperatur ist von Einfluß.

Der Wassergehalt mag im Mittel etwa 85% betragen. Von der Trockensubstanz sind etwa 40–70% Eiweiß, 10–30% Kohlenhydrate und 3–30% Asche. Die letztere schwankt besonders stark je nach dem Aschengehalt des Nährbodens. Von Fett sind gewöhnlich nur wenige Prozent vorhanden, nur bei den Tuberkelbazillen steigt der Fettgehalt bis auf 30% der Trockensubstanz.

Über das Vorkommen von Zellulose, Glykogen, Dextrin, Eisen, Schwefel ist bereits an anderer Stelle gesprochen.

Nährstoffbedarf.

Unentbehrlich für das Leben der Bakterien ist ein nicht zu geringer Wassergehalt des Nährbodens. Nach L. Wolf²⁰⁾ liegt der geringste nötige Wassergehalt für das Wachstum auf der Oberfläche des Nährbodens zwischen 40 und 50%, für das Wachstum im Innern muß nach Weigert²¹⁾ der Wassergehalt etwa 60% betragen. Diese

Zahlen gelten natürlich nur für den Fall, daß die Trockensubstanz an sich indifferent ist; in den erwähnten Versuchen bestand sie aus Agar oder Gelatine.

Außer Wasser sind für die Ernährung der Bakterien unbedingt notwendig: Stickstoff, Sauerstoff, Kohlenstoff, Schwefel und Phosphor. Das erscheint selbstverständlich, weil diese Elemente Bestandteile des Eiweißes sind. Der Nachweis aber, daß sie sämtlich wirklich unentbehrlich sind, ist nicht leicht zu führen, da von Phosphor und besonders von Schwefel so kleine Mengen genügen, daß es kaum möglich ist, Nährsubstrate herzustellen, die nicht diese Mengen als Verunreinigung enthalten.

Aus demselben Grunde ist auch die Frage, welche Metalle unbedingt nötig sind, lange Zeit unentschieden geblieben. Wir wissen aber jetzt aus den sehr sorgfältigen Untersuchungen von Benecke, daß zwei Metalle, Kalium und Magnesium, wirklich unentbehrlich sind. Das gilt allerdings zunächst nur für die drei von Benecke untersuchten Bakterienarten, es ist aber anzunehmen, daß auch die anderen Arten sich nicht abweichend verhalten.

Die Form, in der die einzelnen Elemente von den Bakterien verlangt werden, ist je nach der Art des Bakteriums sehr verschieden. Diese Unterschiede können dazu dienen, die Bakterien in verschiedene ernährungsphysiologische Gruppen einzuteilen.

Unter prototrophen Bakterien werden diejenigen verstanden, die einen Nährstoff in elementarer Form aufzunehmen imstande sind. Man kann also streng genommen von Prototrophie nur in bezug auf einen bestimmten Nährstoff, z. B. Kohlenstoff oder Stickstoff, reden.

Metatroph werden die Bakterien genannt, wenn sie die einzelnen Elemente nur aus ihren Verbindungen entnehmen können. Man kann dann in dieser Gruppe weiter unterscheiden zwischen autotrophen, d. h. solche, die mit anorganischen Verbindungen vorlieb nehmen (Kohlensäure, Kohlenoxyd, Methan für den Kohlenstoff, Salpetersäure, salpetrige Säure, Ammoniak für den Stickstoff) und heterotrophen, die organische Verbindungen nötig haben.

Als paratroph werden schließlich diejenigen Bakterien bezeichnet, die nur im lebenden tierischen Organismus zu existieren vermögen.

Diese Eigenschaften sind teils obligat, teils fakultativ. Viele autotrophe z. B. sind obligat autotroph, da sie Kohlenstoff und Stickstoff nur aus Kohlensäure oder Salpetersäure resp. salpetriger Säure entnehmen können. Die meisten paratrophen sind dagegen nur fakultativ paratroph: sie gedeihen außer im Tierkörper auch auf toten, wenn auch häufig sehr komplizierten Nährsubstraten.

Betrachten wir nun die einzelnen Elemente, so kann der Schwefel meistens als Sulfat, von einigen Arten (Beggiatoen und anderen sogenannten Schwefelbakterien) auch in Form von Schwefelwasserstoff verwertet werden. Auch der Schwefel der Eiweißverbindungen genügt meistens zur Ernährung. Ebenso kann der Phosphor in Form von Phosphaten zugeführt, wahrscheinlich aber auch aus Nucleinsäure, Lecithin oder Phytin entnommen werden.

Als Kohlenstoffquelle kann für einige Arten die Kohlensäure dienen. Diese Bakterien leisten also dasselbe, was früher als spezifische Leistung des Chlorophylls der höheren Pflanzen angesehen wurde

Die meisten Arten verlangen aber organische Kohlenstoffverbindungen, sind also heterotroph. Diese Verbindungen können sehr verschiedener Natur sein: Eiweißkörper, Peptone, Albumosen, ferner Zuckerarten, Alkohole, Amidosäuren, Amide, organische Säuren können verwertet werden, von einzelnen Arten auch Fette und höhere Fettsäuren.

Ganz besonders große Unterschiede bestehen in bezug auf den Stickstoff: die Anforderungen schwanken vom elementaren Stickstoff bis zu den hoch komplizierten genuinen Eiweißkörpern.

Elementaren Stickstoff vermögen die Knöllchenbakterien der Leguminosen, das Azotobakter chroocoeum und das Clostridium Pasteurianum zu assimilieren und ebenso, wahrscheinlich wenigstens, noch verschiedene andere im Boden vorkommende Arten.

An den Wurzeln der Leguminosen kommen regelmäßig Knöllchen vor, welche eigentümliche, durch die reichliche Bildung von Involutionenformen sich auszeichnende Bakterien enthalten. Der von diesen Bakterien assimilierte Stickstoff kommt der Pflanze zugute. Diese Stickstoffassimilation ist für die Landwirtschaft von erheblicher Bedeutung: ein Hektar, mit Leguminosen bebaut, soll 150 kg atmosphärischen Stickstoffs dem Boden in gebundener Form zuführen.

Im Gegensatz zu diesen stickstoffprototrophen Bakterien sind die meisten Arten auf Verbindungen des Stickstoffes angewiesen. Ammoniak und salpetrige Säure genügen für die sogenannten Salpeterbakterien, die im Erdboden die Oxydation des Ammoniaks zu salpetriger Säure und der salpetrigen Säure zu Salpetersäure besorgen. Diese Bakterien wachsen nicht bei Zufuhr organischen Stickstoffes, sie sind obligat autotroph. Da diese Bakterien außerdem gleichzeitig Kohlenstoff-autotroph sind, indem sie Kohlensäure assimilieren, so ist ihre Ernährung die denkbar einfachste.

Die übrigen autotrophen Bakterien sind es aber nur fakultativ. Je nachdem sie mit Ammoniak oder Salpetersäure gedeihen, kann man sie in Ammon- oder Nitrobakterien einteilen (A. Fischer, Beijerinck). Zu den ersteren gehört z. B. das Bacterium coli, der Bacillus subtilis und der Choleravibrio, zu den letzteren der Bacillus pyocyaneus und fluorescens.

Auch unter den Stickstoff-heterotrophen Bakterien bestehen noch große Unterschiede. Während für die einen Amidkörper (Asparagin, Leucin, Alanin) usw. ausreichen, verlangen die anderen Peptone, noch andere Eiweißkörper und einige Arten sogar genuines unverändertes Eiweiß. Diese letzteren stehen den obligat paratropfen schon sehr nahe.

Verhältnis zum Sauerstoff. Anaerobe Bakterien.

Sauerstoff ist für alle Bakterien nötig — es gibt aber, wie Pasteur bereits 1861 entdeckt hat, eine große Anzahl, die ohne jeden freien Sauerstoff leben können. Pasteur hat diese Arten als anaerob bezeichnet. Ihnen gegenüber stehen die Aeroben, die am besten bei vollem Luftzutritt wachsen und ohne Sauerstoff überhaupt nicht leben können. Zwischen den beiden Gruppen stehen die sogenannten fakultativen Anaeroben, die am besten bei Sauerstoffzutritt wachsen, aber auch ohne Sauerstoff fortkommen.

Da es ohne ziemlich komplizierte Versuchsanordnung nicht ganz leicht ist, zu entscheiden, ob Bakterien wirklich ohne jeden Sauer-

stoff zu wachsen vermögen, hat Arthur Meyer²²⁾ statt dieser Unterscheidung die Bezeichnungen aerophil und aerophob vorgeschlagen. Unter aerophil versteht er diejenigen Arten, die an der Luft gedeihen, unter aerophob solche, welche unter keinen Umständen in Luft zu wachsen vermögen.

Noch besser läßt sich das Sauerstoffbedürfnis der Bakterien charakterisieren durch Angabe der Kardinalpunkte: Minimum, Optimum und Maximum.

Die Untersuchung dieser Punkte hat zunächst die überraschende Tatsache ergeben, daß es streng obligate Anaeroben, d. h. solche, deren Sauerstoffmaximum bei 0 liegt, überhaupt nicht gibt. Alle Anaeroben vermögen auch bei geringem Sauerstoffzutritt zu wachsen. Ja nicht einmal das Optimum liegt bei Null, sondern bei einem kleinen Sauerstoffgehalt. Möglich ist es, daß der Sauerstoff hier als Gift, als Reizmittel wirkt: genaue Untersuchungen über das Optimum fehlen aber noch.

Das Maximum liegt bei den bisher untersuchten Arten zwischen 3,7 und 25 mg im Liter^{*)}. Die untersuchten pathogenen Anaeroben, Tetanusbazillus und der Bazillus des malignen Ödems, haben ihr Maximum bei 7,4 mg im Liter. Die fakultativen Anaeroben haben ebenfalls kein Minimum; sie vermögen ohne jeden Sauerstoff zu wachsen. Sie unterscheiden sich aber durch die wesentlich höhere Lage ihres Maximums von den eigentlichen Anaeroben. Die Lage des Maximums ist sehr verschieden, bei den meisten untersuchten Arten liegt es weit über Atmosphärendruck. Von medizinisch wichtigen Arten gehören hierher: Das *Bacterium coli*, *Proteus*, *Bacillus prodigiosus*. Ihr Maximum liegt zwischen 3 und 6 Atmosphären reinen Sauerstoffes, geht also etwa bis zum 30fachen der Sauerstoffspannung der atmosphärischen Luft (Arthur Meyer).

Die eigentlichen Anaeroben und die fakultativen Anaeroben unterscheiden sich also hiernach nur quantitativ und bis zu einem gewissen Grade willkürlich durch die Lage des Maximums. Für die praktische Beurteilung macht das aber weniger Schwierigkeiten als man denken sollte, da Übergänge, d. h. Bakterien mit einem Maximum zwischen etwa 50 und 275 mg, gar nicht oder doch nur sehr selten vorkommen.

Über das Optimum ist wenig bekannt. Bei den genauer untersuchten Arten (*Bacillus asterosporus*) liegt es nach Arthur Meyer bei 130 mg Sauerstoff im Liter, also etwa bei $\frac{1}{2}$ Atmosphäre.

Die eigentlichen Aeroben charakterisieren sich dadurch, daß ihr Minimum über Null liegt, und zwar bei den untersuchten Arten zwischen 3 und 20 mg im Liter.

Ihr Maximum liegt meistens weit über, das Optimum meist bei dem Druck der Atmosphäre; bei einzelnen Arten aber auch erheblich darüber oder darunter. Bei den Choleravibrien liegt z. B. das Optimum nach Süpfle²³⁾ bei 360 mg im Liter gleich 1,26 Atmosphären, bei *Bacillus mycoides* bei 60 mg, gleich 0,22 Atmosphären.

Auch die eigentlichen Anaeroben mit sehr niedrigem Maximum lassen sich bei Sauerstoffzutritt zum Nährboden züchten, wenn der Sauerstoff durch andere sauerstoffverbrauchende Bak-

*) 1 l Luft enthält bei 18° und 750 mm Barometerstand 275 mg O.

terien absorbiert wird. Viele Anaerobe können deshalb in Gemeinschaft mit anderen Bakterien scheinbar unter aeroben Bedingungen gedeihen, man kann hier direkt von einer Symbiose sprechen. Auch auf chemischem Wege läßt sich der Sauerstoff soweit beseitigen, daß gutes Wachstum erfolgt: nach Trenkmann ist Schwefelnatrium dazu besonders geeignet. In einer Nährbouillon mit 4–60 Tropfen einer 1%igen Schwefelnatriumlösung auf 10 ccm wuchsen Rauschbrand- und Tetanusbazillen sehr üppig. Nach Kedrowski läßt sich durch Einbringung kleiner Stückchen lebenden Gewebes derselbe Effekt erzielen. Gewöhnlich werden dem Nährboden für Anaerobenzüchtung ameisensaures Natrium und Traubenzucker zugesetzt.

Durch systematische Gewöhnung läßt sich die Lage der Kardinalpunkte verändern, insbesondere lassen sich auch strenge Anaeroben an ziemlich hohe Sauerstoffspannung anpassen. Bei Tetanus und Rauschbrandbazillen soll es sogar gelungen sein, sie in vollständig aerobe Rassen umzuwandeln.

Kraft- und Stoffwechsel der Bakterien.

Im Gegensatz zu den höheren Pflanzen sind die Bakterien imstande, ohne Mitwirkung des Lichtes und ohne Hilfe von Chlorophyll (synthetisch) die Zellbestandteile und insbesondere das Eiweiß aus einfachen Verbindungen aufzubauen. Die hierzu und zu den sonstigen Lebensäußerungen nötige Energie muß also ausschließlich aus den Nahrungsstoffen stammen. Man kann danach die letzteren einteilen in Bau- und Betriebsstoffe, plastische und dynamogene Stoffe (Kruse), muß sich aber gegenwärtig halten, daß eine scharfe Trennung zwischen den beiden Stoffarten nicht möglich ist und daß ein und derselbe Stoff zu beiden Zwecken dienen kann. Im allgemeinen werden Salze und stickstoffhaltige Stoffe mehr als Bausteine, die Kohlenstoffverbindungen mehr als Betriebsstoffe Verwendung finden.

Als Quellen der Energie kommen für die Bakterien Oxydations- und Spaltungsprozesse in Betracht. Die ersteren überwiegen bei den Aeroben fast ausschließlich, die letzteren liefern den Anaeroben die Energie.

Als Brennmaterial dienen im wesentlichen Kohlenstoffverbindungen; ihre vollständige Verbrennung liefert Kohlensäure und Wasser, doch braucht die Ausnutzung nicht bis zu diesem Endprodukt vorzuschreiten, sondern sie kann auch Zwischenprodukte, vor allem organische Säuren, natürlich mit geringerem Energiegewinn, liefern.

Die Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure ist von Weyland, Scheuerlen, Hesse u. a. festgestellt worden. Kohlen säureproduktion war bei allen daraufhin untersuchten Bakterien nachweisbar, bei einzelnen der Versuche stammt aber ein Teil nicht nur aus Oxydations-, sondern auch aus Gärungsprozessen (s. S. 49).

Die Wärmeproduktion ist von Rubner bestimmt worden, aber auch bei diesen Versuchen läßt sich nicht entscheiden, wieviel aus eigentlichen Oxydationsvorgängen und wieviel aus Spaltungen herrührte. Jedenfalls ist unter gewöhnlichen Bedingungen die produzierte Wärmemenge nicht imstande, die Eigentemperatur der Bakterien resp. ihrer Nährsubstrate wesentlich über die der Umgebung zu erhöhen. Zu sehr erheblichen Temperatursteigerungen kann es aber kommen, wenn besonders lebhaftere Stoffumsetzungen bei er-

schwerer Abfuhr der erzeugten Wärme einhergehen. Die Selbsterhitzung des Heues und des Mistes sind solche Prozesse. Auch die Oxydation des Alkohols durch die Essigsäurebakterien liefert große Wärmemengen, die eine beträchtliche Temperatursteigerung bewirken.

Für die nitrifizierenden Bakterien liefert die Oxydation von Ammoniak zu salpetriger Säure und von salpetriger Säure zu Salpetersäure die Energie. Die Schwefelbakterien oxydieren Schwefelwasserstoff zunächst zu Schwefel und bei Mangel an Schwefelwasserstoff dann den Schwefel weiter zu Schwefelsäure. Den Eisenbakterien liefert die Oxydation der Eisenoxydulverbindungen wenigstens einen Teil ihrer Lebensenergie.

Wesentlich geringere Mengen von Energie als sie bei der Verbrennung entstehen, liefert die Spaltung organischer Verbindungen. So werden, um ein oft zitiertes Beispiel zu nennen, bei der vollständigen Verbrennung eines Grammoleküls Traubenzucker 675 Kalorien, bei der Spaltung derselben Menge in Kohlensäure und Alkohol 22,3 Kalorien frei. Es ist deshalb zu verstehen, wenn diese Spaltungen sehr viel mehr Material erfordern als die Oxydationen.

Weiteres s. den Abschnitt Gärung.

Chemische Leistungen der Bakterien.

Fäulnis.

Als Fäulnis bezeichnet man gewöhnlich den unter mehr oder weniger vollständigem Luftabschluß vor sich gehenden, durch Bakterien bewirkten Abbau organischer Verbindungen, insbesondere von Eiweißstoffen, der unter Bildung gasförmiger, übelriechender Produkte erfolgt.

Die Bakterien, die die Fäulnis bewirken, sind vorwiegend anaerobe (*Bacillus putrificus* und andere noch nicht genauer spezifizierte Arten). Von aeroben sind vorwiegend Proteusarten, Heubazillen, *Bacillus fluorescens* und *Bacterium coli* beteiligt. Die einzelnen Prozesse, die bei der Fäulnis ablaufen und die Produkte sind je nach den beteiligten Bakterienarten und je nach der Art des zersetzten Materials und je nach den äußeren Bedingungen verschieden. Im wesentlichen kommen als Fäulnisprodukte in Betracht: Peptone und Albumosen, Aminosäuren und Amide (Leucin, Tyrosin, Alanin, Glycocoll, Tryptophan), ferner Indol, Skatol, Phenol, Penylpropionsäuren, Fettsäuren, Oxyfettsäuren, Mercaptan, Schwefelwasserstoff, Ammoniak und freier Stickstoff. Der üble Geruch wird durch Indol, Skatol, Fettsäuren Mercaptan und Schwefelwasserstoff verursacht.

Zersetzungen, die ohne erhebliche Geruchsentwicklung bei Luftzutritt verlaufen, werden als Verwesung bezeichnet. An ihr sind außer aeroben Bakterien auch höhere pflanzliche Organismen (Schimmelpilze und Hefen) beteiligt. Eine strenge Trennung zwischen Fäulnis und Verwesung ist aber nicht möglich.

Die geschilderten Zersetzungsvorgänge sind für den Haushalt der Natur von großer Bedeutung: man könnte sie sogar, wenn man sich einer teleologischen Ausdrucksweise bedienen wollte, als die Hauptaufgabe der Bakterien bezeichnen. Denn durch Fäulnis und Verwesung wird der von den Pflanzen dem Boden entzogene und in Eiweißkörpern aufgespeicherte Stickstoff wieder in eine

Form gebracht, in der er nach Oxydation durch die Bodenbakterien wieder aufgenommen werden kann. Ohne diese Zersetzungsvorgänge würde schließlich der sämtliche Bodenstickstoff in Eiweiß festgelegt werden, der Boden würde an Stickstoff verarmen, und die Pflanzen würden auf die direkt, aber ebenfalls mit Hilfe von Bakterien, aus der Luft entnommenen Stickstoffmengen angewiesen sein, die schwerlich für das Pflanzenleben und dadurch auch für das tierische Leben ausreichen würden.

Der Kreislauf des Stickstoffes ist grobschematisch in Fig. 12 dargestellt. Das pflanzliche Eiweiß zerfällt durch die Fäulnisbakterien und als Endprodukt dieser Zersetzungen kann man das Ammoniak auffassen. Ein anderer Teil wird in tierisches Eiweiß umgeprägt und auch dieses zerfällt, teils, wieder ebenfalls mit Hilfe der Fäulnisbakterien, direkt in Ammoniak, teils auf dem Umwege über den Harnstoff, der durch bestimmte Bakterienarten ebenfalls in Ammoniak verwandelt

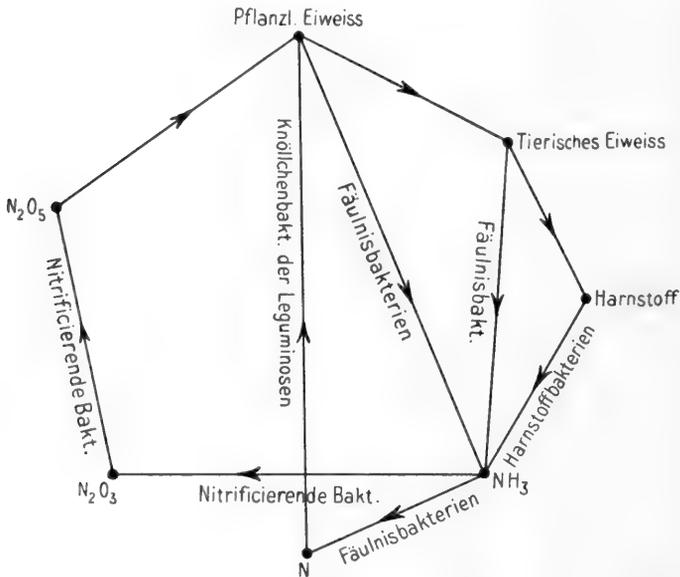


Fig. 12.

wird. Das Ammoniak wird im Boden durch besondere Bakterienarten zunächst in salpetrige Säure und weiter durch andere Bakterienarten in Salpetersäure verwandelt und kann in dieser Form von der Pflanze wieder aufgenommen werden. Neben diesem Kreislauf geht ein anderer einher: die durch die Fäulnis direkt entstehenden Stickstoffmengen können durch besondere Bakterien, die Knöllchenbakterien der Leguminosen und den Azotobakter, direkt dem Boden wieder zugeführt werden und damit auch der Pflanze zugute kommen.

Man sieht, wie an dem Stickstoffkreislauf fast überall Bakterien beteiligt sind und wie ohne diese Beteiligung der Bakterien der Kreislauf des Stickstoffes aufhören und damit jedes organische Leben erlöschen müßte.

Gärungen.

Ebensowenig wie für den Begriff der Fäulnis gibt es für den Begriff der Gärung eine allgemein gültige wissenschaftliche Definition. Während man ursprünglich unter Gärungen nur solche Zersetzungen verstand, die mit Gasbildung einhergingen, bezeichnet man jetzt vielfach jede durch Mikroorganismen bewirkte Spaltung von Kohlenhydraten als Gärung. Auch auf Spaltung anderer Körper, ja auch auf Oxydations- und Reduktionsprozesse und auf hydrolytische Spaltungen wird der Begriff ausgedehnt.

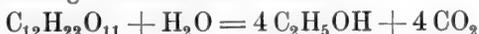
Wir wollen hier zunächst nur die Spaltungsgärungen der Kohlenhydrate und der höheren Alkohole, die in ihren Eigenschaften den Kohlenhydraten nahe stehen, betrachten.

Es ist bereits auf S. 46 erwähnt worden, daß diese Spaltungen den Bakterien Energie zuführen, und es ist auch bereits darauf hingewiesen worden, daß bei der geringen Energiemenge, die diese Spaltungen liefern, der Materialverbrauch sehr groß werden muß. So erklärt es sich, daß, wie Gottschlich sich ausdrückt, bei der Gärung die durch die Gärungserreger bewirkten äußeren Zersetzungsprozesse die plastische Tätigkeit so erheblich überwiegen.

Die bekannteste Gärung ist wohl der Zerfall des Zuckers in Alkohol und Kohlensäure nach der Gleichung:



Auch Milchzucker und Rohrzucker können nach Wasseraufnahme der alkoholischen Gärung unterworfen werden.



Die Bereitung alkoholischer Getränke, die auf dieser Spaltung beruht, wird allerdings durch Hefen bewirkt; aber auch eine Reihe von Bakterien ist imstande, alkoholische Gärungen hervorzurufen. Allerdings tritt sie niemals rein, sondern immer in Verbindung mit anderen Zersetzungen auf, so daß die gebildeten Alkoholmengen häufig nur sehr gering sind.

Praktisch nicht minder wichtig ist die Milchsäuregärung, die den Zerfall des Milchzuckers unter Wasseraufnahme in 4 Moleküle Milchsäure bedingt nach der Gleichung



Sie ist der Grund des Sauerwerdens und der Gerinnung der Milch, sie spielt bei der Bereitung des Sauerkrautes, der sauren Gurken und des Weißbieres und bei der Säuerung des Brotteiges eine Rolle. In Gemeinschaft mit alkoholischer Gärung durch Hefen ist sie bei der Bereitung von Kumys und Kefir beteiligt.

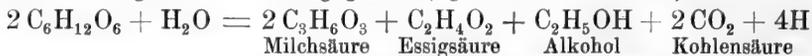
Über die Erreger der natürlichen Milchsäuregärung haben wir näheres vor allem durch die Arbeiten von Kruse²⁴⁾ und seinen Schülern erfahren. Es hat sich herausgestellt, daß der häufigste Milchsäurebildner nicht der von Hüppe unter dem Namen *Bacillus acidi lactici* beschriebene Gram-negative Bazillus, sondern ein Gram-positiver, den Pneumokokken nahestehender Streptokokkus ist. Daneben kommen die sogenannten langen Milchsäurebazillen, schlanke, nicht sporenbildende Gram-positive Stäbchen vor, die in erster Linie die Säuerung der ausländischen Sauermilchprodukte Kumys, Kefir, Yoghurt usw. bewirken. Ferner sind Ba-

zillen aus der Koligruppe (*Bacillus lactis aerogenes*) beteiligt. Auch der Hüppesche *Bacillus acidi lactici* gehört hierher.

Die durch die Gärung entstehende Milchsäure ist Äthylidenmilchsäure $\text{CH}_3\cdot\text{CHOH}\cdot\text{COOH}$, und zwar wird durch die Streptokokken meistens Rechtsmilchsäure gebildet. Andere Bakterien bilden auch Linksmilchsäure oder inaktive Milchsäure.

Auch die Milchsäuregärung kommt nur in seltenen Fällen rein vor, sondern sie ist gewöhnlich mit anderen, wenn auch quantitativ zurücktretenden Gärungen vergesellschaftet. Dementsprechend treten neben der Milchsäure andere Endprodukte in mehr oder weniger großen Mengen auf, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Alkohol und Gase, besonders Kohlensäure und Wasserstoff. Welche von diesen Endprodukten in einzelnen Fällen auftreten und in welchem Mengenverhältnis sie zueinander stehen, hängt von der Art der zu vergärenden Substanz, von der Art der vergärenden Bakterien und von den äußeren Bedingungen, d. h. von der sonstigen Zusammensetzung der Nährlösung, vom Sauerstoffzutritt und von der Temperatur ab.

Der genauere Chemismus dieser Spaltungen ist noch sehr wenig bekannt und auch wegen der vielen nebeneinander hergehenden Prozesse sehr schwer festzustellen. Für die Zersetzung des Traubenzuckers durch *Bacterium coli* hat Harden eine Erklärungsmöglichkeit mit folgender Formel gegeben (vgl. Kruse, S. 319).



Prinzipiell verschieden von diesen Spaltungsgärungen sind die sogenannten Oxydationsgärungen, von denen die wichtigste die Oxydation des Äthylalkohols zu Essigsäure ist. Sie wird durch verschiedene unter dem Namen Essigbakterien zusammengefaßte Mikroorganismen hervorgerufen und zur technischen Darstellung der Essigsäure benutzt. Sie verläuft nach der Formel



Als Gärung wird auch die Umwandlung des Harnstoffes in kohlensaures Ammoniak bezeichnet. Gemischt handelt es sich hier um eine Hydrolyse. Das Harnstoffmolekül wird unter Wasseraufnahme in kohlensaures Ammoniak verwandelt



Dieser Prozeß ist, wie schon S. 48 erwähnt wurde, für den Kreislauf des Stickstoffes und damit für das gesamte organische Leben von großer Bedeutung.

Andere chemische Leistungen der Bakterien.

Alkali- und Säurebildung.

In Nährböden, die kein vergärbares Kohlenhydrat enthalten, wird durch die meisten Bakterien Alkali gebildet. Aus den Eiweißkörpern entstehen Ammoniak und Ammoniakderivate; die Salze der höheren Karbonsäuren werden durch Oxydation in Karbonate verwandelt. Ist aber im Nährboden ein durch die betreffende Bakterienart zersetzbares Kohlenhydrat oder ein höherer Alkohol in genügender Menge vorhanden, so überwiegt immer die Säure-

bildung, so daß der Nährboden deutlich saure Reaktion annimmt. Die entstehende saure Reaktion kann deshalb als Kriterium dafür dienen, ob ein Bakterium imstande ist, eine bestimmte Zucker- oder Alkoholart anzugreifen. Man kann also nicht, wie man früher meinte, die Bakterien allgemein in Alkali- und Säurebildner einteilen: dasselbe Bakterium kann je nach der Zusammensetzung des Nährbodens Alkali oder Säure produzieren.

Das Verhalten der Bakterien zu den einzelnen Kohlenhydraten und Alkoholen ist ein sehr wichtiges differentialdiagnostisches Hilfsmittel. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist dadurch gegeben, daß die Säurebildung teils mit, teils ohne Gasentwicklung verläuft.

Mißverständnisse sind aber vielfach dadurch hervorgerufen worden, daß man von der „Vergärung“ eines Kohlenhydrates durch eine Bakterienart gesprochen und dabei einmal die Spaltung überhaupt, das andere Mal die Spaltung unter Gasentwicklung gemeint hat. Man sollte deshalb für diesen Zweck den Ausdruck „Vergärung“ ganz vermeiden und lieber von einer Zersetzung unter Säurebildung und einer Zersetzung unter Säure- und Gasbildung sprechen.

Voraussetzung für die Verwendung zur Differentialdiagnose ist natürlich, daß das Verhalten der einzelnen Bakterienarten in dieser Hinsicht konstant ist. Es liegen nun zwar eine Anzahl von Beobachtungen vor, nach denen es bei einzelnen Bakterienarten durch ganz besondere, lange Zeit einwirkende Versuchsbedingungen gelungen ist, einen Verlust oder auch eine Neuerwerbung eines bestimmten Zersetzungsvermögens herbeizuführen. Auch spontanes Auftreten solcher Veränderungen ist in vereinzelt Fällen (bei Ruhrstämmen) beobachtet worden. Im großen und ganzen ist aber das Verhalten zu den Zuckerarten eine sehr konstante Eigenschaft der Bakterien und als differentialdiagnostisches Hilfsmittel durchaus brauchbar und unentbehrlich.

Auch das von Max Neisser²⁵⁾ beobachtete und als Mutation bezeichnete plötzliche Auftreten der Milchzuckerzersetzungsfähigkeit bei *Bacterium coli* kann nicht als Gegenbeweis anerkannt werden. Denn hier handelt es sich um ganz bestimmte Bakterienarten, die die Fähigkeit besitzen, sich sehr rasch — im Laufe von etwa 20 Generationen — an die Milchzuckerzersetzung anzupassen. Die Anpassung erfolgt aber sofort, wenn das Bakterium zum erstenmal mit dem Milchzucker in Berührung kommt. Daß eine solche plötzliche Erwerbung eines Zersetzungsvermögens auch bei anderen Bakterien, die sich bis dahin als unfähig dazu erwiesen haben, auftreten könne, ist durch nichts bewiesen.

Oxydations- und Reduktionswirkungen.

Außer den bereits erwähnten, durch Bakterien hervorgerufenen Oxydationsprozessen — Umwandlung von Alkohol in Essigsäure, von Ammoniak in salpetrige Säure, von salpetriger Säure in Salpetersäure, von Karbonsäuren in Kohlensäure, des Schwefelwasserstoffs zu Schwefel und des Schwefels zu Schwefelsäure, des Eisenoxyduls zu Eisenoxyd — gibt es noch eine ganze Reihe anderer solcher Oxydationswirkungen. Beruht doch das ganze Leben, wenigstens bei den Aerobiern, zum größten Teil auf der durch Oxydationsprozesse gewonnenen Energie. Es können also alle Stoffe, die

als Nährstoffe dienen, auch oxydiert werden, soweit sie nicht durch reine Spaltungsprozesse verwertet werden.

Das Vermögen, die einzelnen Stoffe zu oxydieren, ist aber bei den einzelnen Bakterienarten verschieden, und ebenso zeigt auch die Vollständigkeit der Verbrennung und damit auch die Art der entstehenden Endprodukte große individuelle Verschiedenheit.

Im Gegensatz zu den Oxydationen wird bei den Reduktionsprozessen Energie verbraucht. Sie können deshalb von den Bakterien nicht als Energiequelle benutzt werden, sondern dienen vorwiegend plastischen Zwecken: dem Aufbau der Zellbestandteile und der Reservestoffe. Vielfach wird auch der durch Reduktion gewonnene Sauerstoff zur Oxydation anderer Stoffe benutzt.

Ein sehr verbreiteter Reduktionsprozeß ist die sogenannte Denitrifikation, die Umwandlung von Salpetersäure in salpetrige Säure und weiter in Ammoniak und freien Stickstoff. Die einzelnen Stufen dieser Reduktion werden vielfach von besonderen Bakterienarten besorgt: die eine Art bildet Nitrit aus Nitrat, die andere reduziert das Nitrit weiter zu freiem Stickstoff. Wegen der starken Gasentwicklung, die bei dem letzteren Prozeß erfolgt, hat man ihn auch als Stickstoffgärung bezeichnet. Die Erreger sind fast immer im Erdboden vorhanden.

Viel verbreiteter noch als die Fähigkeit, freien Stickstoff zu bilden, ist die der Bildung von Nitrit. Der weitaus größte Teil der pathogenen Bakterien ist dazu imstande. Durch das Zusammentreffen der Nitrit- und der Indolbildung in geeigneten quantitativen Verhältnissen entsteht die Fähigkeit, die sogenannte Nitroso-Indolreaktion zu liefern, die wir bei sehr vielen Vibrionen antreffen. Die starke Nitritbildung durch den Cholera vibrio ist auch von Emmerich — sicher mit Unrecht — zur Erklärung seiner Giftwirkung herangezogen worden.

Für die hygienische Wasserbeurteilung ist die Nitritbildung durch Bakterien insofern wichtig, als in ursprünglich nitritfreien, aber stark nitrathaltigen Wasserproben, wenn sie eine Zeitlang bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden, durch Bakterientätigkeit Nitrit entstehen kann.

Auch dadurch sind die Reduktionsprozesse für die medizinische Bakteriologie von Wichtigkeit, daß sie als Mittel zur Unterscheidung der Bakterienarten dienen können. Besonders das Verhalten zu Farbstoffen ist wichtig. Eine Reihe von Anilinfarbstoffen werden durch Reduktion in farblose oder anders gefärbte Verbindungen übergeführt und da sich die Bakterienarten den einzelnen Farbstoffen gegenüber verschieden verhalten, sind diese Umwandlungen von differentialdiagnostischer Bedeutung. Für praktische Zwecke wird besonders das Neutralrot zur Unterscheidung der Bakterien der Typhusgruppe benutzt.

Am schönsten demonstrieren läßt sich nach dem Vorgang von Scheurlen²⁶⁾ das Reduktionsvermögen durch die Reduktion der selenigen und tellurigen Säure zu metallischem Selen und Tellur. Setzt man zu dem Nährboden kleine Mengen, etwa zwei Tropfen, einer 2%igen Lösung der Salze hinzu, so erscheinen die Kolonien durch ausgeschiedenes Selen leuchtend ziegelrot, durch Tellur schwarz. Besonders gut eignet sich *Bacterium coli* dazu. Auch diese Reaktion

ist in neuerer Zeit für die Differentialdiagnose, und zwar bei dem Diphtheriebazillus, benutzt worden.

Auch Sulfate können durch einige Bakterien zu Sulfit und zu Schwefelwasserstoff reduziert werden.

Bildung von Enzymen²⁷⁾.

Unter Enzymen versteht man bekanntlich Stoffe, welche chemische Reaktionen hervorrufen, ohne selbst in das Endprodukt der Reaktion einzutreten und ohne dabei verbraucht zu werden. Kleine Mengen der Enzyme können also große Mengen der betreffenden Stoffe umsetzen.

Die Enzyme haben in ihrer Wirkung große Ähnlichkeit mit den anorganischen Katalysatoren, unterscheiden sich aber von ihnen durch ihre spezifische Wirkung: ein bestimmtes Enzym vermag nur eine ganz bestimmte Umsetzung hervorzurufen, während die Katalysatoren sehr verschiedene Prozesse bewirken können. Auch ist es zweifelhaft, ob auch die Enzyme, wie es von den Katalysatoren angenommen wird, nur die Beschleunigung eines auch ohne ihr Zutun, wenn auch sehr langsam sich abspielenden Prozesses bewirken oder ob sie auch Umsetzungen hervorrufen können, die sonst überhaupt nicht eintreten.

Die Enzyme werden durch Anhängung der Endung „ase“ an den Namen des von ihnen umgesetzten Stoffes oder des von ihnen ausgelösten Prozesses bezeichnet. Im ersteren Sinne spricht man z. B. von Saccharase, im letzteren von Oxydase.

Über die chemische Natur der Enzyme ist nichts Sicheres bekannt — eine Reindarstellung ist bei keinem gelungen. Aus ihrem physikalischen Verhalten läßt sich aber schließen, daß sie kolloidale Natur besitzen. Sie wirken am besten bei einer bestimmten, für die einzelnen Enzyme verschiedenen Temperatur und bei einem bestimmten Alkali- oder Säuregehalt. Durch höhere Temperatur — über 65° — werden sie zerstört.

Von einem Teil der durch Bakterien hervorgerufenen Umsetzungen läßt sich leicht nachweisen, daß sie mit Hilfe von Enzymen vor sich gehen: die Enzyme lassen sich von den Bakterien durch Filtration trennen oder die Umsetzungen lassen sich doch wenigstens auch durch abgetötete Bakterien hervorrufen. Es wird vielfach sogar angenommen, und Verfasser möchte sich dem anschließen, daß auch in denjenigen Fällen, wo der Nachweis eines außerhalb der lebenden Zelle existenzfähigen Enzyms nicht gelungen ist, trotzdem die Stoffwechselfvorgänge enzymatischer Natur sind.

Man pflegt diejenigen Enzyme, die von den Bakterien leicht an den Nährboden abgegeben werden und dann außerhalb der Zelle zur Wirkung kommen können, als Ektoenzyme zu bezeichnen, im Gegensatz zu den Endoenzymen, die fest an die Zelle gebunden sind und nur in ihr wirken und entweder gar nicht, oder nur nach dem Tode der Zelle, oder durch mechanische Zertrümmerung von ihr getrennt werden können.

Von den sehr zahlreichen bekannten Enzymen können hier nur die wichtigsten aufgezählt werden.

1. Hydrolytische Enzyme:

bewirken Spaltung unter Wasseraufnahme. Hierher gehören:

Diastase; bewirkt die Verwandlung der Stärke in Zucker und wird von sehr zahlreichen Bakterienarten, darunter auch vielen patho-

genen, z. B. Milzbrand, Cholerabazillen, gebildet. Sie geht in den Nährboden über, ist also ein Ektoenzym.

Saccharase (Invertase, früher Invertin genannt): bewirkt die Spaltung des Rohrzuckers in Lävulose und Dextrose. Sie wird besonders reichlich von den Hefen produziert, kommt aber auch bei verschiedenen Bakterien vor.

Laktase: spaltet Milchzucker in Dextrose und Galaktose, ist noch nicht von der Bakterienzelle getrennt dargestellt.

Proteolytische Enzyme (Proteinasen): spalten Eiweißverbindungen in Peptone und Albumosen, zum Teil auch bis zu Amidosäuren und leiten damit den Abbau der Eiweißkörper ein. Die weitere Zersetzung der Amidosäuren geschieht durch besondere Enzyme (Amidacidasen). Auch die Verflüssigung der Gelatine wird durch ein proteolytisches Enzym, und zwar durch ein typisches Ektoenzym bewirkt. Eiweißspaltung und Gelatineverflüssigung brauchen aber nicht parallel zu gehen, werden also wohl durch verschiedene Enzyme bewirkt. Das Gelatine spaltende wird auch wohl im Gegensatz zu dem proteolytischen als kollolytisches Enzym bezeichnet.

Auch die sogenannte Selbstverdauung der Bakterien, die sich einstellt, wenn Bakterien ohne Nährstoffe der Brüttemperatur ausgesetzt werden, beruht auf eiweißspaltenden Enzymen.

Lipasen: spalten Fett in Glycerin und Fettsäure. Sie kommen bei sehr vielen Bakterien vor und diffundieren, wie Eijkmann²⁸⁾ nachgewiesen hat, in den Nährboden, sind also Ektoenzyme.

Urease: verwandelt den Harnstoff in Ammoniumkarbonat nach der auf S. 50 angeführten Gleichung. Sie wird von sehr vielen Bakterien gebildet, ist aber nicht löslich, sondern an die Zelle gebunden. Nach Beijerinck²⁹⁾ sollen übrigens einige Bakterienarten, besonders Leuchtbakterien, den Harnstoff nicht vermittels eines Enzyms, sondern durch direkten Kontakt mit dem lebenden Protoplasma, durch „Katabolismus“ spalten.

2. Gärungsenzyme.

Während bei den hydrolytischen Spaltungen die Existenz von Enzymen, und zwar auch von Ektoenzymen, frühzeitig erkannt wurde, ist ihre Mitwirkung bei den Gärungen lange Zeit bezweifelt worden. Es wurde geradezu als ein charakteristischer Unterschied zwischen der oberflächlichen hydrolytischen Spaltung und der tiefgreifenden Zersetzung durch die Gärung angesehen, daß die erstere durch Enzyme, die andere nur durch die lebende Zelle verursacht werde. Diese Unterscheidung läßt sich aber nicht mehr aufrecht erhalten, seit durch E. Buchner gezeigt worden ist, daß sich aus der Hefe durch Auspressen bei hohem Druck ein Preßsaft gewinnen läßt, der die alkoholische Gärung gerade so hervorrufen kann, wie die lebende Hefezelle selbst.

Bei Bakterien haben sich solche Zymasen, d. h. Enzyme, die die alkoholische Gärung bewirken, bislang nicht nachweisen lassen. Dagegen ist für die Milchsäuregärung die Existenz eines, wenn auch sehr fest an der Zelle haftenden, Gärungsenzyms dadurch bewiesen, daß es gelungen ist, Milchsäuregärung mit abgetöteten Bakterien hervorzurufen.

3. Oxydasen.

Sie wirken durch Sauerstoffübertragung oxydierend. Eine Oxydase (Alkoholase) ist in den Essigsäurebakterien nachgewiesen worden.

Auch bei einer Reihe von anderen Bakterien sind Oxydasen durch Schultze mit Hilfe von Farbreaktionen nachgewiesen. Schultze³⁰) benutzte zum Nachweis eine Mischung von α -Naphthol und Dimethylparaphenyldiamin, die sich durch die Oxydase blau färbt. Eine Trennung von der Bakterienzelle gelingt aber nicht.

4. Reduktasen.

Auch die vielen reduzierenden Wirkungen der Bakterien werden durch besondere Enzyme, Reduktasen, hervorgerufen. Hier handelt es sich wenigstens teilweise um Ektoenzyme. Schultze hat, ebenfalls durch eine Farbenreaktion, Blaufärbung von α -Naphthol und Para-Nitrosodimethylanilin, bei allen von ihm untersuchten Bakterien Reduktionswirkung gefunden. Ob auch die Denitrifikation durch ein Enzym bewirkt wird, ist noch nicht entschieden.

5. Katalasen.

Sie spalten Wasserstoffsperoxyd in Wasser und Sauerstoff. Sie kommen bei fast allen Bakterienarten vor, allerdings in verschiedener Menge, und lassen sich bei einigen von den Bakterien trennen. Der Vorschlag von Gottstein, die Katalasen zur makroskopischen Wasseruntersuchung zu benutzen — nach Gottstein sollen Wasser mit einem Bakteriengehalt von mehr als 1000 Keimen im Kubikzentimeter auf Zusatz von Wasserstoffsperoxyd deutlich sichtbare Sauerstoffentwicklung geben — hat sich nicht bewährt.

Bildung von Farbstoffen.

Farbstoffe werden von vielen Bakterienarten gebildet, können aber in sehr verschiedenen Formen und sehr verschiedenem Zustande auftreten.

Nach Beijerinck lassen sich die Bakterien, je nach ihrer Beziehung zum Farbstoff, in zwei Klassen einteilen: chromophore, bei denen der Farbstoff im Innern der Zelle liegt und das Protoplasma gleichmäßig durchtränkt, und chromopare, die den Farbstoff nach außen ausscheiden. Chromophore sind die Purpurbakterien, für sie scheint auch der Farbstoff eine lebenswichtige Bedeutung zu haben, indem er mit Hilfe des Lichtes die Assimilation organischer Stoffe bewirkt (Molisch³¹). Alle echten Bakterien sind aber mit wenigen, noch nicht ganz einwandfrei sichergestellten Ausnahmen chromopar und bei ihnen kommen dem Farbstoff keine wichtigen Lebensfunktionen zu.

Die ausgeschiedenen Farbstoffe sind teils wasserlöslich, dann diffundieren sie in den Nährboden hinein, teils unlöslich, dann liegen sie in Gestalt von Körnchen zwischen den Bakterienzellen. Die Zahl der gefundenen Farbstoffe ist sehr groß, fast alle Farben sind vertreten. Sie lassen sich durch ihr spektroskopisches Verhalten, ihre Veränderung durch Alkali und Säuren und ihre Löslichkeit in Alkohol, Äther und Chloroform voneinander unterscheiden. Im übrigen ist aber über ihre Zusammensetzung wenig bekannt.

Von den wasserlöslichen Farbstoffen ist am verbreitetsten ein fluoreszierender, der von Lehmann als Bakteriofluoreszein bezeichnet wird. Er ist in Alkohol, Äther und Schwefelkohlenstoff unlöslich, seine wässrige Lösung zeigt bei neutraler Reaktion blaue, bei alkalischer grüne und bei saurer Lösung gar keine Fluoreszenz. Derselbe Farbstoff kommt, in verschiedenen Verhältnissen gemischt, mit dem blauen chloroformlöslichen Pyocyanin, beim *Bacillus pyocyanus* und ebenso, gemeinsam mit einem anderen blauen Farbstoffe, bei dem *Bazillus* der blauen Milch vor. Tiefbraune, tief in den Nährboden diffundierende Farbstoffe können manche Bakterien, darunter die meisten Bakterien der Typhusgruppe durch Oxydation aus dem Tyrosin, wahrscheinlich mit Hilfe eines besonderen Enzyms (Tyrosinase) bereiten.

Die Farbstoffbildung ist von der Temperatur abhängig. Im allgemeinen geht sie am reichlichsten bei einer Temperatur vor sich, die unter dem Wachstumsoptimum liegt: es scheint, als ob häufig die Farbstoffproduktion mit dem Wachstum nicht Schritt halten könne. Sauerstoffzutritt ist notwendig, nur der Farbstoff des *Spirillum rubrum*, das nach Molisch zu den Purpurbakterien gehört, macht eine Ausnahme.

Daß zur Farbstoffbildung Magnesium unbedingt nötig sei, ist selbstverständlich, da ohne Magnesium überhaupt kein Wachstum erfolgt. Zur Ermöglichung des Wachstums sind aber kleinere Mengen erforderlich als für die Farbstoffproduktion. Ähnlich liegt die Sache vielleicht mit den ebenfalls für nötig erklärten Phosphaten.

Ein Nutzen der Farbstoffe für die echten Bakterien läßt sich nicht sicher erkennen. Einzelne Farbstoffe vermögen, wie Pfeffer nachgewiesen hat, Sauerstoff aufzuspeichern, der vielleicht den Bakterien als Sauerstoffreserve dienen kann.

Von Schröder ist die Vermutung ausgesprochen worden, daß die fluoreszierenden Stoffe als Kampfmittel gegen die bakterienfeindlichen Protozoen wirkten, indem sie die Wirkung des Lichtes verstärkten. Tatsächlich wird die Wirkung des Lichtes (s. S. 38) durch fluoreszierende Farbstoffe den Protozoen gegenüber in höherem Maße verstärkt als gegenüber den Bakterien. Die Beobachtung, daß von den in der Luft vorkommenden Bakterien besonders häufig rote, gelbe und orange gefärbte Farbstoffe produziert werden, also solche, die für die chemisch wirksamen Strahlen undurchlässig sind, hat Flemming zu der Vermutung geführt, daß sie diesen Bakterien als Schutz gegen die Sonnenstrahlen dienen. Ein solcher Schutz ist aber nicht gut möglich, weil die Farben nicht im Protoplasma gelöst sind und auch die Bakterien nicht umhüllen, sondern, wenn sie überhaupt vorhanden sind, ihnen nur in Form von Körnchen anhaften können.

Lichtentwicklung³²).

Leuchtende Arten kommen unter den Stäbchen und unter den Vibrionen vor; im ganzen sind etwa 30 Arten beschrieben worden. Ihr Hauptfundort ist das Meer, sie sind aber auch, wie Molisch zuerst nachgewiesen hat, auf dem Festland außerordentlich stark verbreitet. Das Leuchtendwerden von Fleisch und Fischen beruht auf ihrer Ansiedlung. Im Wasser verschiedener Flüsse wurden leuchtende Vi-

brionen gefunden, zuerst der choleraähnliche *Vibrio elbensis* in der Elbe.

Sämtliche leuchtende Stäbchen bedürfen eines hohen Salzgehaltes im Nährboden. Gewöhnlich werden 2–3% Kochsalz benutzt, noch bessere Resultate gibt Chlormagnesium, aber auch viele andere Salze sind brauchbar. Vielleicht läßt sich aus diesem Salzbedürfnis der Schluß ziehen, daß alle Leuchtbakterien ursprünglich Meeresbewohner waren.

Die Züchtung von Leuchtbakterien gelingt sehr leicht, wenn man Stücke von möglichst frischen Seefischen mit 3%iger Kochsalzlösung übergießt, so daß sie halb bedeckt sind, und dann bei einer Temperatur von 10–12° aufbewahrt. Die Fische beginnen dann nach etwa 24 Stunden zu leuchten, und man kann durch das Plattenverfahren die Leuchtbakterien in Reinkultur gewinnen. Man erhält fast immer ein sehr stark leuchtendes, unbewegliches, die Gelatine nicht verflüssigendes Bakterium, das *Bacterium phosphorescens*.

Das Licht ist grünlich bis bläulich und so hell, daß man bei einer Strichkultur in einem Gelatineröhrchen die Taschenuhr bequem ablesen kann. Die absolute Größe der Lichtentwicklung ist von Lode und später von Friedberger bestimmt worden. Lode³³⁾ fand für einen Elbvibrio eine Lichtstärke von 785.10⁻¹⁰ Kerzen für den Quadratcentimeter Kulturfläche. Danach wären 1270 qm Kultur nötig, um eine Lichtentwicklung von einer Kerze zu erzielen. Etwa 10fach höhere Werte fanden Friedberger und Döppner³⁴⁾ beim *Bacterium phosphorescens*. Beide Messungen sind aber mit nicht ganz einwandfreien Methoden ausgeführt worden und sind deshalb nur als Annäherungswerte aufzufassen.

Die Lichtentwicklung ist unmittelbar an die Zelle gebunden; es ist bislang nicht gelungen, einen leuchtenden Stoff von den Bakterien zu trennen oder auch nur an zerriebenen Bakterien ein Leuchten wahrzunehmen.

Das Luciferin (Dubois), das durch eine Luciferase oxydiert werden soll, ist also vorläufig nur Hypothese, wenn natürlich auch die Möglichkeit, daß solche Stoffe im Innern der Zelle wirken, zugegeben werden muß. Durch Schimmelpilze und Filtrate aus ihren Kulturen wird die Lichtentwicklung erheblich gesteigert, wie Friedberger und Döppner nachgewiesen haben. Unbedingt nötig für die Lichtentwicklung ist Sauerstoffzutritt. Flüssige Kulturen leuchten deshalb nur an der Oberfläche, und erst nach dem Umschütteln beginnt momentan die ganze Flüssigkeitsmenge zu leuchten.

Daß die Lichtentwicklung für die Bakterien selbst irgendwelche Bedeutung habe, dafür liegen keine Anhaltspunkte vor.

Gifte der Bakterien.

Von den chemischen Erzeugnissen der Bakterien sind für den Mediziner die Gifte die wichtigsten. Man kann zwei scharf getrennte Arten von Giften unterscheiden:

1. Chemisch meist gut bekannte, teils einfache, teils komplizierter zusammengesetzte Körper, die beim Stoffwechsel der Bakterien häufig als Spaltungsprodukte des Eiweißes, aber auch aus anderen Prozessen entstehen (Stoffwechselgifte nach Kruse). Sie sind nicht charakteristisch für die einzelnen Bakterienarten, sondern

derselbe Stoff kann durch sehr verschiedene Bakterien produziert werden. Sie wirken nicht antigen, d. h. sie erzeugen im Tierkörper keine Antikörper.

2. Spezifische, nur von den einzelnen Bakterienarten erzeugte Gifte von vollständig unbekannter chemischer Zusammensetzung. Sie werden immer in der Bakterienzelle selbst gebildet und bewirken meistens im Tierkörper die Bildung von Antikörpern. Gewöhnlich werden sie als Toxine bezeichnet.

Einen Teil der zu der ersten Gruppe gehörenden Körper haben wir schon als häufige Stoffwechselerzeugnisse kennen gelernt. Kohlensäure, Alkohol, salpetrige Säure, Schwefelwasserstoff, Indol gehören hierher.

Von den weniger einfach zusammengesetzten Körpern haben längere Zeit die Fäulnisalkaloide oder Ptomaine als besonders wichtig gegolten, da man ihnen einen Hauptanteil an der pathogenen Wirkung der Bakterien zuschrieb. Auch die Vergiftungen, die durch verdorbene Nahrungsmittel hervorgerufen werden können, sollten durch solche Ptomaine verursacht werden.

Demgegenüber können wir heute mit Sicherheit sagen, daß die Ptomaine für die Pathogenese nur eine sehr untergeordnete Bedeutung haben. Eine Bildung von Ptomainen im Tierkörper findet nicht statt und auch die Vergiftung durch Nahrungsmittel wird nur in seltenen Fällen durch Ptomaine bewirkt.

Eine genauere Kenntnis der Ptomaine verdanken wir vorwiegend den Versuchen von Brieger, der, hauptsächlich in faulem Eiweiß, eine große Anzahl von ihnen gefunden und zum Teil rein dargestellt hat. Hier mögen nur die bekanntesten und wichtigsten dieser Körper erwähnt werden.

In giftigen Miesmuscheln wurde das Mytilotoxin gefunden, das wahrscheinlich als die Ursache der durch die Muscheln hervorgerufenen Vergiftungen anzusehen ist.

Sehr bekannt und als Beispiel der Bildung von giftigen Stoffwechselprodukten viel zitiert ist die Entstehung von Neurin aus Cholin. Der letztere, sehr wenig giftige Körper entsteht durch die Spaltung des Lecithins und wird durch Reduktionswirkung von Bakterien in das giftige Neurin verwandelt, indem an Stelle der Oxäthylgruppe C_2H_5O die Vinylgruppe C_2H_3 tritt.

Eine gewisse Bedeutung kommt auch dem Sepsin zu, das zuerst von Bergmann und Schmiedeberg aus faulender Hefe gewonnen und von Faust³⁵) genauer untersucht und in seiner chemischen Zusammensetzung erkannt worden ist. Es tötet in kleinen Mengen Tiere unter blutigen Durchfällen.

Von sonstigen Fäulnisalkaloiden seien noch die wenig giftigen Kadaverin und Putrescin (Pentamethyldiamin und Tetramethyldiamin) genannt, ferner das Muskarin, das mit dem Gift der Fliegenpilze identisch ist.

Viel wichtiger als diese Stoffwechselgifte ist die zweite Gruppe, die der spezifischen Gifte oder Toxine, da auf ihnen im wesentlichen die pathogene Wirkung der Bakterien beruht. Man pflegt sie, ähnlich wie man bei den Enzymen Ekto- und Endoenzyme unterscheidet, in Ekto- und Endotoxine einzuteilen. Unter Ektotoxinen versteht man dann diejenigen, die leicht in den Nährboden abgegeben — sezernieren

niert — werden, während die Endotoxine entweder gar nicht oder nur durch mehr oder minder gewaltsame Verfahren von der Zelle zu trennen sind³⁶).

Aber auch hier ist, wie bei den Enzymen, eine ganz scharfe Abgrenzung der beiden Arten nicht möglich. Manche Forscher wollen sogar nur einen quantitativen Unterschied gelten lassen derart, daß die Ektotoxine leichter von der Zelle zu trennen sind als die Endotoxine. Zur Stütze dieser Anschauung läßt sich anführen, daß auch die Ektotoxine in reichlichen Mengen erst aus alten Kulturen sich gewinnen lassen, daß sie also wahrscheinlich nicht nur durch eigentliche Sekretion, sondern auch durch Zerfall der Bakterienzelle in die Nährflüssigkeit hineingelangen.

Indessen sind doch die Unterschiede in der Löslichkeit der Gifte so groß und Übergänge kommen so selten vor, daß eine prinzipielle Trennung zwischen Ekto- und Endotoxinen gerechtfertigt erscheint. Unterstützt wird diese Auffassung durch das Verhalten bei der Immunisierung: während es mit den Ektotoxinen leicht gelingt, spezifische Antikörper zu erzeugen, die sich mit dem Toxin in proportionalen Mengen verbinden und es dabei neutralisieren, erhält man mit den Endotoxinen entweder gar keine oder doch nur solche Antikörper, für die das Gesetz der Multipla nicht gilt, die also das Toxin höchstwahrscheinlich fermentartig abbauen.

Über die chemische Zusammensetzung der Toxine ist so gut wie nichts bekannt. Nur so viel kann als sicher gelten, daß es sich nicht, wie man früher allgemein annahm, um Eiweißkörper handelt.

Zu den Ektotoxinen gehören die Gifte des Diphtherie- und des Tetanusbazillus, das Rauschbrandgift und das Gift des *Bacillus botulinus*. Endotoxine sind, wie R. Pfeiffer zuerst nachgewiesen hat, vor allem in den Cholera- und Typhusbazillen und wohl in den meisten pathogenen Bakterien enthalten, wenn ihr Nachweis auch noch nicht immer geglückt ist. Der Dysenteriebazillus scheint beide Arten von Giften produzieren zu können. Bei einigen Arten, z. B. beim Milzbrandbazillus, steht die Wirkung im Tierkörper und die geringe Giftigkeit der aus den Bakterien zu gewinnenden Stoffe in so großem Gegensatz, daß man an die Möglichkeit denken muß, daß die Gifte überhaupt nicht präformiert in den Zellen vorhanden sind, sondern erst im Tierkörper gebildet werden.

Nach den Anschauungen von Friedberger sollen bei allen Infektionskrankheiten die Erscheinungen ganz oder zum größten Teil durch ein und dasselbe Gift verursacht werden, das aus dem Bakterieneiweiß im Körper abgespalten wird. Tatsächlich lassen sich aus den verschiedensten Bakterienarten — auch aus nichtpathogenen — durch Behandeln mit aktivem Serum im Reagenzglas akut wirkende Gifte erzeugen, welche die allen Infektionskrankheiten gemeinsamen Symptome — Fieber, Entzündung und toxische Einwirkungen auf das Zentralnervensystem — hervorzurufen vermögen. Nach Friedberger ist dieses Gift mit dem bei der anaphylaktischen Vergiftung wirksamen Körper (Anaphylatoxin) identisch. Ob es aber wirklich angängig ist, die sehr verschiedenen Symptome der sämtlichen Infektionskrankheiten durch ein einziges Gift zu erklären, erscheint doch fraglich. Näheres über die Frage siehe im Kapitel „Infektion und Immunität“.

Den Endotoxinen durch ihr festes Haften an der Zellsubstanz nahestehend, aber von ihnen durch ihre nicht spezifische Wirkung und ihre größere Resistenz gegen höhere Temperaturen verschieden, sind die sogenannten Bakterienproteine, die sich nur durch sehr eingreifende Verfahren, längeres Kochen, Auspressen, aus vielen Bakterien, auch aus nichtpathogenen, gewinnen lassen und im Tierkörper Fieber und Entzündungen erzeugen. (Näheres über die Bakteriengifte s. im Kapitel „Infektion und Immunität“.

Veränderlichkeit der Bakterien³⁷⁾.

Für die gesamte Lehre von den Infektionskrankheiten, und zwar sowohl für die Anschauungen über die Entstehung wie für die Prophylaxe ist von allergrößter Bedeutung die Frage, ob die Eigenschaften der Bakterien konstant sind oder ob sie Veränderungen unterliegen. Diese Frage ist zu verschiedenen Zeiten sehr verschieden beantwortet worden.

Die älteren Botaniker, auch noch Nägeli und Zopf, waren der Ansicht, daß ein und dasselbe Bakterium einen ganzen Formenkreis durchlaufen könne und daß es deshalb nicht möglich sei, die Bakterien, wie die höheren Pflanzen, in scharf abgegrenzte „gute“ Arten einzuteilen. Auch Billroth hat als Erreger der Wundinfektionskrankheiten einen in den mannigfachsten Formen auftretenden Mikroorganismus beschrieben, dem er den sehr bezeichnenden Namen „Coccobacteria septica“ gab.

Die von Koch geschaffene exakte Methodik der Bakterienforschung, und besonders die von ihm gebotene Möglichkeit der leichten Reinkultivierung, hat mit diesen Anschauungen aufgeräumt. Wir wissen heute, daß die scheinbare Pleomorphie dadurch vorgetäuscht wurde, daß Mischkulturen verschiedener Bakterienarten vorlagen. Je besser man die bakteriologischen Methoden beherrschen lernte, desto seltener wurden die Angaben über die Umzüchtung einer Bakterienart in die andere, desto mehr erkannte man, daß auch die Bakterien feste Arten mit bestimmten, unveränderlichen Merkmalen bilden.

Vielleicht ist man allerdings eine Zeitlang in der Reaktion gegen die pleomorphistischen Anschauungen, in denen man mit Recht einen Hemmschuh für die Entwicklung der bakteriologischen Wissenschaft erblickte, zu weit gegangen.

Man kam in Gefahr, die Lehre von der Konstanz der Eigenschaften der Bakterien zum Dogma zu erheben und die Erforschung tatsächlich vorhandener Veränderlichkeiten, besonders in biologischer Hinsicht, zu vernachlässigen, weil man allen derartigen Beobachtungen von vornherein allzu skeptisch gegenüberstand und sie als Verunreinigung deuten zu müssen glaubte.

Erst das letzte Jahrzehnt hat hier Wandel geschaffen. Unter dem Eindruck einzelner, nicht zu bezweifelnder Tatsachen, besonders der Beobachtungen über sogenannte Mutation von M. Neisser, hat sich das Interesse der Forschung der Veränderlichkeit der Bakterien zugewandt und diese Forschung hat bereits zahlreiche theoretisch und praktisch wichtige Ergebnisse geliefert. Ja es will dem Verfasser scheinen, als ob augenblicklich das Pendel wieder etwas zu stark nach der anderen Seite, nach der Betonung der Veränderlich-

keit, ausschlage und als ob an die Stelle des früheren zu weit gehenden Skeptizismus vielfach eine allzu große Gläubigkeit getreten sei.

Die Bakterien können unter der Einwirkung der äußeren Bedingungen sehr weitgehende Veränderungen, sowohl in morphologischer wie in biologischer Hinsicht, erleiden. Einen Teil dieser Veränderungen haben wir bereits erwähnt; die teratologischen Wuchsformen auf bestimmten Nährböden, der Verlust der Sporenbildung, die mangelnde Farbstoffproduktion bei höherer Temperatur sind Beispiele dafür. Untersuchen wir nun diese Fälle näher, so finden wir, daß sie sich in zwei prinzipiell voneinander getrennte Gruppen einteilen lassen.

Zu der ersten Gruppe gehören die Veränderungen, die nur so lange bestehen bleiben, wie die Ursache, die sie hervorgerufen hat, weiter wirkt, die also nach dem Aufhören der Ursache in der nächsten Generation zurückgehen. Diese Veränderungen werden gewöhnlich als Modifikationen bezeichnet. Hierher gehören z. B. die gesamten Veränderungen, die die Bakterien durch Zusätze zum Nährboden erleiden: die normale Gestalt stellt sich wieder ein, wenn sie auf normalen Nährboden zurückgebracht werden. Auch der Verlust der Farbstoffbildung bei höherer Temperatur gehört, wenigstens meistens, hierher: die Farbstoffbildung tritt wieder auf, wenn das Bakterium bei niedriger Temperatur weiter kultiviert wird.

Ebenso sind die spontan, d. h. aus unbekanntem Ursachen, auftretenden Schwankungen der Größe und Gestalt der Bakterien mit sehr seltenen Ausnahmen nicht vererbbar. Auch die Unterschiede in der Resistenz gegen schädigende Einflüsse, welche die einzelnen Bakterienindividuen aufweisen, werden nicht vererbt: es gelingt deshalb nicht, durch Auslese der Überlebenden eine gegen eine Schädlichkeit, etwa ein Desinfektionsmittel, resistenterere Rasse zu züchten.

Ungleich größere Bedeutung als sie diesen nicht vererbbaaren Modifikationen zukommen, besitzt die zweite Gruppe von Veränderungen, die sich dadurch charakterisieren, daß sie auch nach dem Aufhören der veranlassenden Ursache dauernd weiter vererbt werden.

Eine allgemein angenommene Bezeichnung für diese Vorgänge existiert nicht; man könnte sie wohl am besten mit einem zuerst von Beijerinck, wenn auch in etwas anderem Sinne, gebrauchten Ausdruck als Transformationen bezeichnen.

Diese Transformationen entsprechen also dem Vorgang, der bei höheren Organismen mit geschlechtlicher Fortpflanzung gewöhnlich als Vererbung erworbener Eigenschaften bezeichnet wird. Es wäre aber durchaus unerlaubt, wenn man aus dem Vorkommen von Transformationen bei Bakterien den Schluß ziehen wollte, daß nun auch bei höheren Organismen eine Vererbung erworbener Eigenschaften vorkäme. Umgekehrt ist aber auch kein Grund vorhanden, den Vorgang bei Bakterien deshalb zu leugnen, weil er bei höheren Organismen sehr unwahrscheinlich ist. Geschlechtliche Fortpflanzung und Vermehrung durch Zweiteilung sind eben zwei so verschiedene Vorgänge, daß die bei ihnen auftretenden Vererbungsvorgänge vollständig getrennt betrachtet werden müssen.

Zu den Transformationen gehört z. B. der Verlust der Sporenbildung. Die Fähigkeit, Sporen zu bilden, kann spontan verloren gehen, sie läßt sich aber auch künstlich aufheben, wenn man die Bakterien längere Zeit bei ungünstigen Bedingungen hält, z. B. gewisse entwicklungshemmende Stoffe zum Nährboden hinzusetzt. Dieser Verlust der Sporenbildung ist fast immer dauernd, sie tritt auch dann nicht wieder ein, wenn man die Kultur auf normalen Nährboden zurückbringt.

Auch die Fähigkeit zur Farbstoffbildung kann, wenn auch selten, dauernd verloren gehen, wenn die Züchtung bei hoher Temperatur sehr lange fortgesetzt wird.

Außer der Vererbbarkeit läßt sich auch die Zeitdauer, resp. die Anzahl der Generationen, die zur Ausbildung der Veränderung nötig sind, als Einteilungsprinzip benutzen. Viele Veränderungen treten plötzlich von einer Generation zur anderen auf, andere entstehen allmählich im Laufe vieler Generationen. Diese letzteren haben sehr häufig, allerdings nicht immer, den Charakter der Anpassung an veränderte Lebensbedingungen. Zu solchen Anpassungen sind die Bakterien in sehr weitgehender Weise fähig. Am besten studiert sind die Anpassungen an die entwicklungshemmende Wirkung der Gifte.

Durch Umimpfung in Nährböden von immer höherer Konzentration läßt sich die Toleranz gegen Gifte enorm steigern, allerdings nicht gegen alle Mittel in gleichem Maße. Am größten ist wohl die Anpassungsfähigkeit an Malachitgrün: es wird bis zum Hundertfachen der ursprünglich gerade noch Wachstum gestattenden Konzentration vertragen. Bei Phenol, Sublimat und Arsen ist die Anpassungsfähigkeit wesentlich geringer.

Diese Anpassung bleibt bestehen, wenn die Bakterien wieder auf normalen Nährboden zurückgebracht werden, sie ist also eine erbliche Eigenschaft geworden, eine Transformation im dem oben erläuterten Sinne.

Weitere Beispiele für solche Anpassung sind die Gewöhnung an veränderte Temperaturen, die Gewöhnung der Anaeroben an Sauerstoff, die Steigerung der pathogenen Fähigkeiten durch wiederholte Übertragung auf Tiere. Auch die Bildung von Geißeln bei langer Züchtung in flüssigem Nährboden ist wohl hierher zu rechnen.

Daß die von Neißer als Mutation beschriebene Erwerbung der Milchzuckerzersetzungsfähigkeit durch das *Bacterium coli mutabile* ebenfalls ein sehr rasch verlaufender Anpassungsvorgang ist, ist schon auf S. 51 erwähnt worden.

Eine Reihe von anderen, allmählich auftretenden Veränderungen, die nicht den Charakter der Anpassung besitzen, läßt sich als Degenerationszeichen auffassen. Dahin gehören der Verlust der Sporen- und Farbstoffbildung, die Verminderung der Virulenz, die Verminderung des Vermögens, bestimmte Enzyme zu bilden usw. Auch die Gestaltveränderungen, die viele Bakterien unter ungünstigen Nährbedingungen erleiden, die z. B. bei vielen Vibrionen zur Bildung stäbchenförmiger Zellen führt, gehören hierher.

Diese degenerativen Veränderungen gehen zum Teil zurück, wenn die Bakterien wieder in optimale Bedingungen gebracht werden, zum Teil bleiben sie aber auch dauernd bestehen.

Die plötzlich — sprunghaft — auftretenden Veränderungen werden neuerdings meistens mit einem zum Modewort gewordenen Ausdruck Mutationen genannt. Unter Mutation versteht man nach dem Vorgang von de Vries das Auftreten neuer, bei den Eltern nicht vorhandener erblicher Eigenschaften: der Ausdruck hat zunächst also nur einen Sinn für die geschlechtliche Fortpflanzung. Will man ihn auf die Bakterien, d. h. auf die Vermehrung durch Zweiteilung, anwenden, so müßte man darunter verstehen, daß zwei Tochterzellen, oder auch nur eine von ihnen, unmittelbar nach der Teilung eine Eigenschaft besitzen, welche die Zelle, aus der sie hervorgegangen sind, nicht gehabt hat. Das ist natürlich undenkbar, die Erwerbung der neuen Eigenschaft hätte ja dann im Moment der Teilung eintreten müssen. Wir können also für die Bakterien Mutation nur so definieren, daß eine Zelle eine Eigenschaft erwirbt, welche die Zelle, von der sie abstammt, noch nicht besessen hat³⁹⁾.

Das ist aber nichts anderes als das, was wir vorhin als Transformation bezeichnet haben. Immerhin mag man den Ausdruck Mutation für die sehr rasch auftretenden Veränderungen beibehalten; man muß sich nur dabei klar machen, daß diese Vorgänge von dem, was man bei höheren Pflanzen unter Mutation versteht, prinzipiell verschieden sind.

Der Nachweis allerdings, daß es sich wirklich um eine von einer Generation zur anderen auftretende Veränderung handelt, ist bis jetzt in keinem einzigen Falle geführt worden. Im Gegenteil läßt sich häufig aus der Versuchsanordnung schließen, daß es sich um eine allmähliche Ausbildung der Veränderungen, wenn auch in ein und derselben Kultur, gehandelt hat. Die Versuche sind meist so angestellt worden, daß aus älteren Bouillon- oder Agarkulturen Platten angelegt wurden. Auf diesen Platten traten dann die Mutanten durch ihre abweichende Kolonieform hervor. Durch dieses Verfahren erfährt man also nichts über die Zeit, zu der die Mutation wirklich entstanden ist, und über den Modus, nach dem sie sich gebildet hat. Sie kann ebenso gut im Laufe einer ganzen Anzahl von Generationen allmählich entstanden, wie plötzlich von einer Generation zur anderen aufgetreten sein. Es scheint, als ob man hier das Manifestwerden des Vorganges, das durch das Plattenverfahren geschieht, mit dem Vorgang selbst verwechselt.

☞ Solche Mutationen sind nun in letzter Zeit in sehr großer Zahl beschrieben worden. Sie sind unter anderem bei Choleravibrionen, bei den Bakterien der Typhusgruppe, bei säurefesten Stäbchen und bei Diphtheriebazillen gefunden worden und betreffen das Aussehen der Kolonien, die Gestalt der Zellen, die Kapselbildung und auch die chemischen Leistungen. Auch die Virulenz soll sich bei Diphtheriebazillen mutationsartig ändern können.

Die meisten dieser Mutationen treten spontan auf, andere lassen sich auch durch bestimmte Eingriffe hervorrufen. So gelingt es z. B. nach Wolf³⁹⁾, beim *Bacillus prodigiosus* durch Zusatz von Sublimat zum Nährboden neue Rassen zu erhalten, welche entweder gar keinen oder einen veränderten Farbstoff bilden.

Als Gesamtergebnis der sämtlichen, bis jetzt über die Veränderlichkeit der Bakterien vorliegenden Beobachtungen kann man be-

zeichnen, daß die Lehre von der Konstanz der Bakterienarten nicht erschüttert ist. Es ist nicht möglich, ein Bakterium in das andere überzuführen und vor allen Dingen ist es trotz aller darauf verwandten Mühe niemals gelungen, gut charakterisierte Saprophyten in bekannte pathogene Bakterienarten zu verwandeln oder umgekehrt ein pathogenes Bakterium zu einem wohlbekannten Saprophyten zu machen. Alle in dieser Richtung scheinbar vorliegenden Erfolge haben sich als Täuschungen durch mangelhafte Versuchstechnik erwiesen.

Literatur.

Außer den unter I Nr. 1—11 angeführten Werken:

- 1) Pfeffer, W., Pflanzenphysiologie, 2. Aufl. Leipzig 1897/1904.
- 2) Lehmann, K. B. u. Fried, Arch. f. Hyg. 1903, Bd. LXV, S. 311.
- 3) Pringsheim, E., Biol. Centralbl. 1912, Bd. XXXII, S. 337.
- 4) Lortet, L., Compt. rend. 1896, T. CXXII, p. 892.
- 5) Butjagin, P. W., Ref. Centralbl. f. Bakt., 1910, II. Bd. XXVII, S. 216.
- 6) Meyer, J., Centralbl. f. Bakt., 1900, I. Or. Bd. XXVIII, S. 594.
- 7) Macfadyen, Lancet 1900, p. 849.
- 8) Paul, Th., Biochemische Zeitschr. 1909, Bd. XVIII, S. 1.
- 9) Reichenbach, H., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1911, Bd. LXIX, S. 171.
- 10) Globig, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1888, Bd. III, S. 322.
- 11) Dieudonné, A., Arb. a. d. Kais. Ges.-A., Bd. IX, S. 405.
- 12) Buchner, H., Arch. f. Hyg., Bd. XVII, S. 179.
- 13) Pfeiffer, R. u. Friedberger, E., Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 28.
- 14) Jansen, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 1910, Bd. LXVII, S. 155.
- 15) Heim, L., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. L, S. 123.
- 16) Neisser, M., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. XXVII, S. 175.
- 17) Chlopin, G. H. u. Tamman, G., Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. XLV, S. 171.
- 18) Hüne, Centralbl. f. Bakt., 1908, Or. Bd. XLVIII, S. 135.
- 19) Fred, Centralbl. f. Bakt., 1911, II. Bd. XXXI, S. 185.
- 20) Wolf, L., Arch. f. Hyg., Bd. XXXIV.
- 21) Weigert, R., Centralbl. f. Bakt. 1904, Bd. XXXVI, S. 112.
- 22) Meyer, Arthur, Centralbl. f. Bakt., 1909, Or. Bd. LXIX, S. 305.
- 23) Süpfle, Centralbl. f. Bakt., 1910, Or. Bd. LIII, S. 369.
- 24) Kruse, W., Centralbl. f. Bakt. 1903, Or. Bd. XXXIV, S. 737.
- 25) Neisser, M., 1. Tagung der Fr. Vereinig. f. Mikrobiologie. Berlin 1906.
- 26) Scheurlen, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. XXXIII, S. 135.
- 27) Fuhrmann, F., Vorlesungen über Bakterienenzyme. Jena 1907.
- 28) Eijkmann, Centralbl. f. Bakt. 1901, Bd. XXIX, S. 841.
- 29) Beijerinck, Centralbl. f. Bakt. 1901, II, Bd. VII, S. 58.
- 30) Schultze, W. H., Centralbl. f. Bakt. 1910, Or., Bd. LVI, S. 544.
- 31) Molisch, H., Die Purpurbakterien. Jena 1907.
- 32) Ders., Leuchtende Pflanzen. Jena 1907.
- 33) Lode, A., Centralbl. f. Bakt., 1903, Or., Bd. XXXV, S. 524.
- 34) Friedberger, E. u. Doepner, H., Centralbl. f. Bakt. 1902, Or., Bd. LXIII, S. 1.
- 35) Faust, Arch. f. exp. Pathol. 1904, Bd. LI.
- 36) Verhandlungen über die Endotoxine auf der 2. Tagung der Vereinigung f. Mikrobiologie 1908. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. LXII, Beiheft.
- 37) Reichenbach, H., Arch. f. soziale Hyg., Bd. VIII, Heft 3.
- 38) Pringsheim, H., Die Variabilität niederer Organismen. Berlin 1910.
- 39) Wolf, F., Zeitschr. f. induktive Abst. u. Vererbungslehre 1909, Bd. II, S. 90.

Allgemeine Morphologie und Biologie der übrigen Virusarten, Schimmel, Hefen.

Von

Professor Dr. **O. Bail**,
Prag.

Mit 9 Figuren im Text.

Im naturgeschichtlichen Systeme eine ansehnlich höhere Stelle einnehmend, als Bakterien, stehen Hefen und Pilze in ihrer Bedeutung für die Pathologie tierischer Wesen weit zurück. Auch sie vermögen zwar in zahlreichen Vertretern andere Organismen durch Parasitismus zu schädigen, doch ist das Reich, in dem sie diese Wirkungen voll zeigen, das der Pflanzen. Den lebenden Tierkörper befallen nur wenige, meist verhältnismäßig tiefstehende Formen und nur für Haut und Hautgebilde des Menschen und der Säugetiere wird ihre Bedeutung als Krankheitserreger auffälliger.

Von viel größerer, wenn auch mehr mittelbarer Bedeutung ist für den Haushalt des Menschen das saprophytische Wachstum von Hefen und Pilzen. Abgesehen davon, daß die Substanz vieler Pilze ein begehrtes Nahrungsmittel bildet und auch die Hefe selbst als Nährhefe der Ernährung von Mensch und Tier nutzbar gemacht wird, fällt Pilzen und Hefen bei der ununterbrochen vor sich gehenden Zersetzung organischen Materials eine sehr große Rolle zu. Von den Veränderungen, die dasselbe dabei erfährt, sind einige seit alters her für den menschlichen Haushalt wichtig geworden. In erster Reihe ist hier die hauptsächlich durch Hefen veranlaßte Gärung des Zuckers in Alkohol und Kohlensäure zu nennen, welche praktisch fast allen so vielfach in Technik und zum Genusse verwendeten Alkohol liefert. Andererseits können die durch Hefen und Pilze an Nahrungsmitteln veranlaßten Zersetzungen höchst schadenbringend wirken. Auch ohne das kann das Pilzleben in unserer Nähe indirekt schädlich sein, da es z. B. in feuchten Wohnungen, mit Gasbildung einhergehend, die Wohnungsluft andauernd verschlechtert.

Im Gegensatz zu den meisten durch Bakterien veranlaßten Zersetzungen bevorzugen Pilze sauer reagierendes Material für ihre Zersetzungstätigkeit, lassen sich daher besonders gern auf pflanzlichen Produkten nieder.

Die Pilze gehören zu den Thallophyten, sind also Pflanzen, bei denen eine gesetzmäßige Gliederung in Stamm, Wurzel, Blätter und Blattorgane nicht besteht; innerhalb dieser bilden sie eine große Klasse des Stammes der Euthallophyten. Sie sind einzellig oder mehr bis vielzellig und stets ohne Chlorophyll, womit gleichzeitig gesagt ist, daß sie zur autotrophen Lebensweise, d. h. zum Aufbau ihrer Substanz aus anorganischem Material, unfähig sind. Die Organe, welche sie entwickeln, lassen sich meist sehr deutlich in vegetative und fruktifikative sondern. Die ersteren können immer auf faden-

förmige Hyphen zurückgeführt werden, aus denen sich durch Ausbreitung und Verzweigung das Myzel bildet.

Dasselbe ist bei einigen tiefstehenden Formen, welche in lebenden oder toten Pflanzenzellen leben, außerordentlich reduziert, auf einige kurze Fäden beschränkt (Chytridien und Ancylisteen), in typischer Ausbildung findet es sich als ein im Nährboden weit und reich verzweigtes Netz bei den allbekanntesten, auf Fruchtsäften u. dgl. lebenden Schimmelpilzen. Von diesen zeigt wieder der gemeine Köpfenschimmel (*Mucor mucedo*) die Eigentümlichkeit, daß das, unter günstigen Ernährungsbedingungen, mehrere Zentimeter im Durchmesser haltende Myzel den biologischen Wert einer einzigen Zelle hat, indem sich innerhalb des Fadengewirrs keine Scheidewände ausbilden, was ein wesentliches Merkmal der großen Gruppe der Algenpilze (Phykomyzeten) ist. Andere ebenso gemeine Schimmelpilze, wie der Pinselschimmel (*Penicillium*) bilden durch zahlreiche Scheidewände ein vielzelliges Myzel aus, wie dies der Gruppe der Mykomyzeten zukommt.

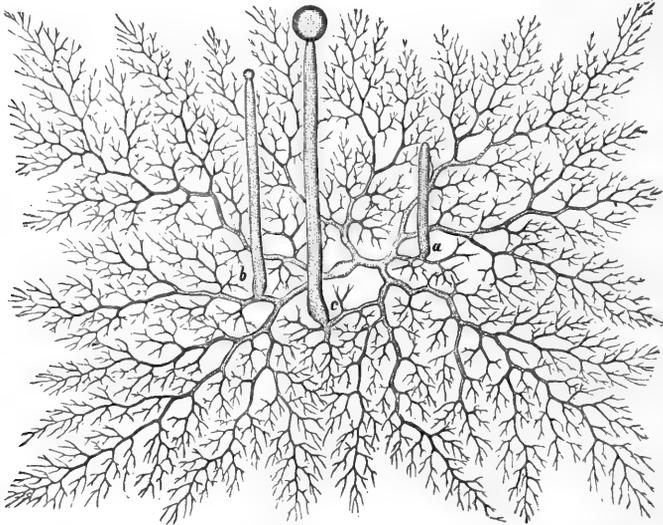


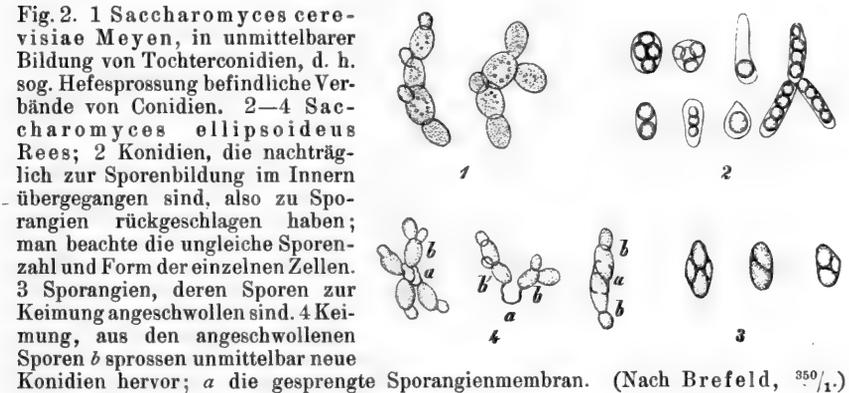
Fig. 1. *Mucor mucedo* L., aus einer Spore hervorgegangenes, einzelliges Mycelium mit drei Sporangienträgern *a*, *b*, *c* in verschiedenen Alterszuständen. (Nach Kny, schwach vergr.)

Eine eigenartige Weiterentwicklung des vegetativen Myzels stellen die sogenannten Sklerotien dar, deren bekanntestes Beispiel die harten, hornförmigen Körper sind, welche als Mutterkorn, dem Pilze *Claviceps purpurea* angehörig, aus Roggenkörnern sich entwickeln. Hier bildet sich durch dichte und verwickelte Aneinanderlagerung zahlreicher Hyphenfäden ein starkes Gewebe aus, das überdies im inneren Teile (Mark) eine andere Anordnung zeigt, als im äußeren (Rinde). Die Sklerotien, bei denen es in der Regel auch zur Einlagerung von Reservestoffen kommt, stellen ein Dauermyzel dar, bestimmt, ungünstige Zeiten (Winter) überstehen zu lassen. In anderen Fällen bilden sich auf ähnliche, zur Bildung förmlicher Gewebe führenden Weise, Häute und derbe Stränge aus bis zur Dicke ansehnlicher Bindfäden, welche Holz durchziehen (z. B. bei dem bekannten Speisepilze *Agaricus melleus*, dem Hallimasch). Auch die Bildung der umfänglichen, in den Dienst der Fortpflanzungsorgane gestellten weichen oder derben, gallertigen, knorpeligen oder ganz verholzten Gebilde, welche bei den Speisepilzen als Hut und Stiel allbekannt sind, beruht auf Aneinanderlagerung, Durchwachsung und Verwicklung von zahlreichen Hyphen, wobei die Anordnung oft in verschiedenen Schichten eine verschiedene ist.

Die Entwicklung des Myzels läßt sich leicht beobachten. Die Spore sendet einen Keimschlauch aus, der an seiner Spitze immer

weiter wächst, dabei seitlich Ausstülpungen treibt, welche zu Zweigen erster Ordnung werden, dann solche zweiter, dritter usw. bilden. Wie erwähnt, kann das ohne Ausbildung von Querwänden geschehen, das ganze Myzel bleibt einzellig wie bei den Phykomyzeten oder mit solchen, unter Bildung sehr zahlreicher Einzelzellen, von denen immer nur die der Spore abgewendete Scheitelzelle weiter wächst und neue Querwände ausbildet, während die Binnenzellen wenigstens ihr Längenwachstum abgeschlossen haben.

Die Pilzzelle oder Hyphe besteht stets aus einer Zellmembran, dem Plasma und dem oft in Vielzahl vorhandenem Kern. Erstere ist in der Jugend ein sehr dünnes, strukturloses Häutchen von bedeutender Festigkeit und Elastizität, das sich aber bald verdickt und sehr häufig eine Schichtung in eine Innen- und Außenschicht erkennen läßt. Chemisch zeigt die Membran die Reaktionen der Zellulose, sowie einer Abart derselben, der sogenannten Pilzzellulose, doch kann der Charakter durch Einlagerung von Farbstoffen, harzigen Substanzen, ja selbst Verholzung verdeckt werden.



Das Pilzplasma hat zähflüssige Beschaffenheit und enthält in feiner Verteilung zahlreiche kleinste, stärker lichtbrechende Körperchen; überdies finden sich regelmäßig Vakuolen, Fetttropfchen gelegentlich auch sonstige Einschlüsse, z. B. die bei Saprolegnien vorkommenden, für den Abwasserpilz *Leptomitus lacteus* ganz charakteristischen, runden Zellulinkörperchen.

Kerne sind meist nicht unmittelbar sichtbar und erst durch besondere Fixierung und Färbung nachzuweisen, so daß lange das Pilzplasma als kernlos galt; es ist sowohl direkte als indirekte Kernteilung nachgewiesen worden.

Eine ganz besondere Ausbildung des Myzels kommt unter besonderen, meist ungünstigen Lebensbedingungen einigen Pilzen, ganz regelmäßig aber den Hefen (Sacharomyzeten) zu, das Sproßmyzel. Während sonst die Keimzelle einen Keimschlauch treibt, der an der Spitze weiterwächst, treibt sie hier eine Ausstülpung, welche bei ihrer Vergrößerung die Gestalt der Ausgangszelle annimmt, ihrerseits wieder diesen Vorgang wiederholend. Man bezeichnet das als Knospung oder Sprossung. Der Zusammenhalt zwischen Mutterzelle und Knospe ist oft nur ein sehr loser, so daß sich beide leicht trennen. Halten sie zu-

sammen, und setzt sich die Sprossung bei allen Zellen fort, so kommt es zur Bildung oft sehr ausgedehnter Sproßverbände, welche auch verzweigt sein können, da die Knospenbildung an jedem Punkte der Zelle stattfinden kann.

Früher hielt man diese Art der Myzelbildung, als nur den Hefen zukommend, für sie als charakteristisch; jetzt weiß man, daß namentlich innerhalb zuckerhaltiger Flüssigkeiten nicht wenige, sonst typisch myzelbildende Pilze die gleiche Wuchsform annehmen (*Mucor racemosus* und andere Arten, *Tremella*-Arten, *Oidium*, *Dematium* u. v. a.). Übrigens können echte Hefen, wie Hansen nachwies und wie sich das besonders beim Oberflächenwachstum in Bierwürze sehr oft beobachten läßt, auch eine Art Myzel bilden, indem zahlreiche Sproßglieder sich sehr verlängern und dabei im Zusammenhange bleiben (Kahnhaut).

Die große praktische Bedeutung, welche den Hefen für die Gärungstechnik zukommt, hat ein genaues Studium der Hefezelle zur Folge gehabt; im ganzen finden sich aber bei ihr alle die für die Pilzzellen beschriebenen Merkmale wieder. Doch bleibt von der erwähnten Ausnahme abgesehen die Hefezelle stets rundlich, oval, elliptisch, eiförmig oder zitronenförmig, indem die Längsachse nie so sehr wie bei den anderen Pilzzellen überragend lang wird.

Ausgesprochen zylindrische Zellen haben oft die als Schizosacharomyzeten bezeichneten Hefen, die sich noch dadurch auszeichnen, daß die Zellen sich durch eine Querwand teilen und dann zerfallen, oft nur teilweise, so daß sie an einem Punkte der Querwand, gegeneinander geknickt, zusammenhängen.

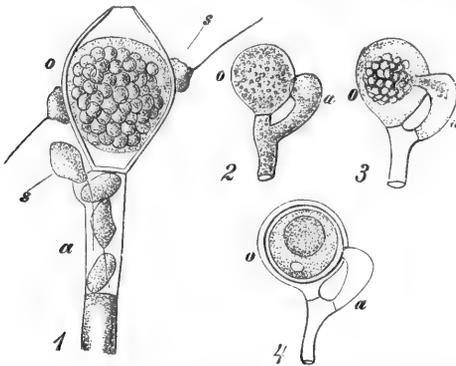


Fig. 3. Beispiele geschlechtlicher Vermehrung. 1 *Monoblepharis sphärica*. Am Ende eines Fadens ein terminales Oogon *o*, zu dem die in dem darunterliegenden Antheridium *a* gebildeten Spermatozoiden *s* hinkriechen. 2, 3, 4 *Pythium gracile*; sexuelle Sporangien, *a* das Antheridium, *o* das Oogonium, 2 vor der Befruchtung, 3 während derselben; durch den Befruchtungsschlauch tritt das Gonoplasma des Antheridiums in die Eizelle über; 4 nach der Befruchtung, Antheridium entleert, in der Eizelle die Oospore.

Was die Größe der vegetativen Teile der Pilze betrifft, so schwankt diese in den weitesten Grenzen. Myzelien mancher Pilze durchziehen ganze Holzstrünke, die Myzelien der in einzelligen Algen schmarotzenden Chytridien sind winzig klein. Auch in den Ausmaßen der Pilzzellen finden sich große Unterschiede; das ganze Myzel eines *Mucor* oder *Phycomyces* von mehreren Zentimetern allseitigen Durchmesser ist eine einzige Zelle, ebenso wie die einer Hefe von etwa 5–8 μ größtem Durchmesser. In der Regel aber ist der Dicken- durchmesser aller Hyphen ein geringer.

Von großer Mannigfaltigkeit sind bei den Pilzen die Fruktifikationseinrichtungen und die der Vermehrung dienenden Organe, deren Kenntnis für die Systematik entscheidend ist. Weit überwiegend ist die ungeschlechtliche Fortpflanzung und es ist mehrfach hervorgehoben (Tavel), daß die bei tiefstehenden Formen noch verbreitete, geschlechtliche Vermehrung bei höheren Pilzen immer entschiedener aufgegeben wird, während die ungeschlechtliche sich immer bestimmter ausbildet.

Es kann hier auf Einzelheiten gar nicht, auf Grundtypen nur in kürzester Form eingegangen werden, indem auf die großen Lehrbücher verwiesen werden

muß. Geschlechtliche Vermehrung unter Ausbildung weiblicher Oogonien und männlicher Antheridien, deren Inhalt entweder in Gestalt von Schwärmern wie bei *Monoblepharis* in die Eizelle eindringt (Fig. 3, 1) oder wo das Antheridium selbst mit einem Fortsatze in das Oogonium einwächst, um seinen Inhalt ganz oder teilweise zu entleeren, wie bei *Peronosporaeen* (Fig. 3, 2-4), findet sich bei den tiefstehenden Algenpilzen. Eine besondere als Zygosporienbildung bezeichnete Form geschlechtlicher Vermehrung ist besonders bei *Mucor*-Arten studiert. Dabei wachsen zwei Ausstülpungen von Hyphen gegeneinander, verschmelzen am Scheitel und bilden eine große Zygospore mit starker, oft warziger und dunkel gefärbter Membran, die nach längerer Ruhepause wieder zu einem Myzel anzukeimen vermag. Die Labilität des Geschlechtsvorganges zeigt sich darin, daß sehr oft, besonders bei *Mucor tenuis*, sich ganz genau die gleichen Zygosporien einzeln ohne vorhergehende Verschmelzung zweier Hyphenfortsätze zu bilden vermögen (Azygosporien) (Fig. 4).

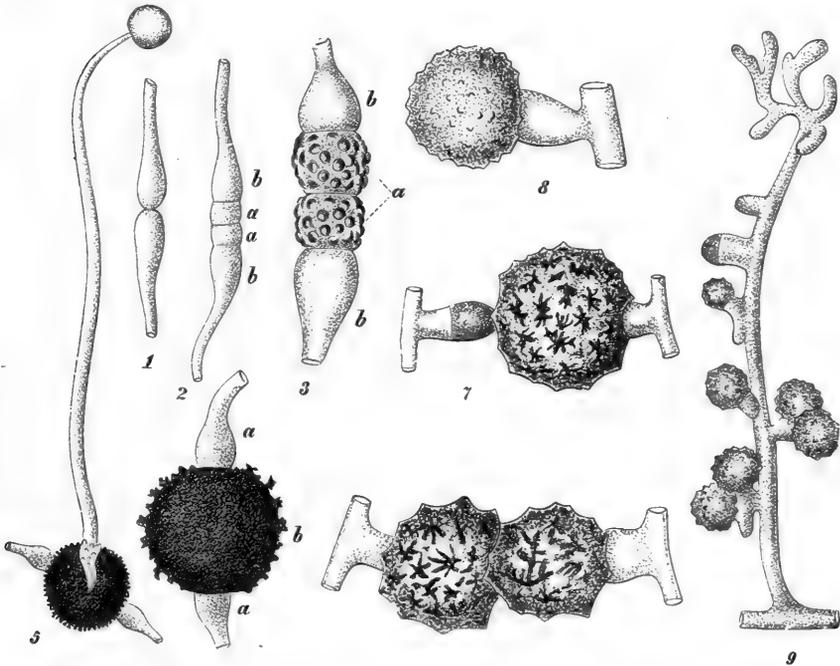


Fig. 4. 1-5 Zygosporienbildung von *Mucor Mucedo* L. 1 Die gegen-einander wachsenden Konjugationsäste; in 2 ist die Abgrenzung der konjugierenden Zellen *a* von den Suspensoren *b* erfolgt; in 3 hat die Konjugation stattgefunden. Die beiden Zellen *a* sind aber noch zu erkennen; die Differenzierung der Warzen der Membran beginnt. 4 Reife Zygospore *a* zwischen den Suspensoren *b*. 5 Fruktifikative Keimung der Zygospore. (1-4 $\frac{225}{1}$, 5 ca. $\frac{60}{1}$.) 6, 7 *Mucor erectus* Bain. Azygosporienbildung; in 6 hat jeder Konjugationsast ohne Konjugation eine Spore gebildet, in 7 bloß einer. 8, 9 *Mucor tenuis* Bain. Hier werden die Konjugationsäste nicht einmal mehr paarweise angelegt; die Zygosporien entstehen durchaus ungeschlechtlich an den Enden kurzer Seiten-äste. (1-5 nach Brefeld, 6-9 nach Bainier.)

Bei der ungeschlechtlichen Vermehrung bilden sich ohne jeden, mit Sicherheit als sexuell zu deutenden Akt gewisse Zellen als Sporen aus, die entweder sofort unter günstigen Bedingungen wieder auszu-keimen vermögen oder welche dies erst nach einer längeren Ruhepause tun. In der Regel entwickelt sich aus dem von der keimenden Spore getriebenen Keimschlauch sofort Hyphe und Myzel, seltener entsteht aus dem Keimschlauch sofort ein neues Fruktifikationsorgan.

Die einfachste Form der ungeschlechtlichen Fortpflanzung wird Oidienfruktifikation genannt, nach ihrem Vorkommen bei dem gemeinen Milchsimmel, *Oidium lactis*, dessen naher Verwandter der Soorpilz ist.

Eine terminale Hyphenzelle bildet zunächst an der Spitze, dann darunter, also basipetal, eine Scheidewand aus, bis die ganze Endzelle in eine Anzahl von als Konidien anzusehenden Fragmenten zerfallen ist, welche unter günstigen Bedingungen sofort auszukeimen und neue Hyphen zu bilden vermögen. Gelegentlich kann ein Zerfall in Konidien auch an anderen als terminalen Teilen von Hyphen vorkommen (s. Fig. 5, 6—8).

In anderen Fällen schnürt sich von einem besonders ausgebildeten Faden, dem Konidienträger, erst an der Spitze, dann weiter unten, immer ein Stück ab, das sich abrundet und zur Konidie wird, deren sich basipetal eine ganze Reihe bilden können (Typus I nach Zopf).

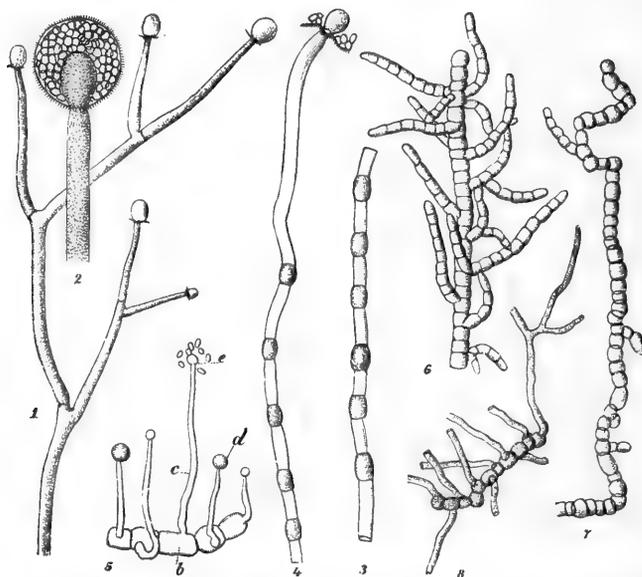
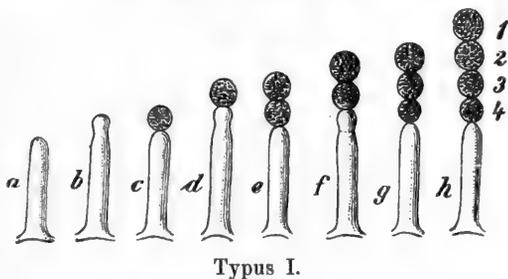


Fig. 5. *Chlamydomucor racemosus* (Fres.). 1 Ein verzweigter Sporangienträger; aus jedem Fadenabschnitt geht ein Ast mit einem Sporangium hervor. 2 Ein Sporangium im optischen Längsschnitt. 3 Die Bildung von Chlamydosporen bei spärlicher Ernährung in einem Myzelfaden; 4 in einem untergetauchten, noch nicht inhaltsleeren Sporangienträger. 5 In Reihen gebildete Chlamydosporen *b*, welche an Luft Sporangienträger *c* bilden; die Sporangien sind in *d* noch ungestört, in *e* schon entleert. 6 Myzelabschnitt, bei reicher Ernährung in kurze Glieder geteilt und zerfallend. 7 Kleines Myzelium, bei reicher Ernährung in Oidien zerfallend, die zur Keimung schon wieder anschwellen. 8 Vegetative Keimung der Oidien in Flüssigkeit. (Nach Brefeld, 1, 3, 4, 8^{80/1}; 2^{800/1}; 5—7^{120/1}.)

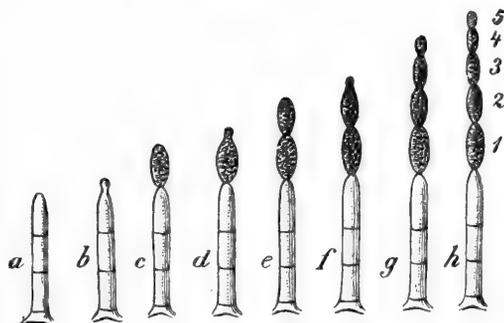
Als nächster Typus ist derjenige zu bezeichnen, wo zunächst an der Spitze des Konidienträgers eine Abschnürung sich zur Konidie oder Spore heranbildet, die dann an ihrem Pole, also akropetal, mitunter auch an anderer, selbst mehrfacher Stelle eine neue Spore abschnürt (Typus II); das Ganze erinnert dann vollkommen an die Hefesprossung und die Bildung von sproßverbänden bei diesen, so daß manche Autoren die Hefezellen überhaupt als Konidien auffassen, die immer neue Konidien hervorbringen.

Diese Formen der Konidienbildung erfolgen an eigenen Organen, den Fruchträgern, deren Ausbildung eine überaus mannigfaltige ist. Die einfachste ist die, wo eine Hyphe, die sich vom übrigen Myzel mehr oder weniger deutlich abhebt, an der Spitze nach einem der beschriebenen Typen Sporen erzeugt. Da eine solche Hyphe einfach oder verzweigt sein kann und die Zweige wieder in traubiger, ähriger, doldiger, köpfchenartiger Anordnung stehen und an der Spitze Sporen bilden können, so entstehen den Blütenständen höherer Pflanzen vergleichbare Konidienstände. Als Beispiele hierfür seien zwei der gemeinsten „Schimmelpilze“, *Penicillium* und *Aspergillus*, genannt. Bei ersterem (Fig. 7, 1) erheben sich aus dem Myzel gegliederte Konidienträger als Hyphen, die sich im obersten Teil mehrfach verzweigen. An den Enden der Zweige entstehen ungefähr flaschenförmige Zellen, welche dann basipetal je eine Konidienreihe abschneiden und als Sterigmen besonders bezeichnet werden. Bei *Aspergillus* schwillt das Ende des Konidienträgers, der sonst ebenfalls nur den Charakter einer Hyphe hat, köpfchenförmig an und allseits am Köpfchen bilden sich entweder wieder flaschenförmige Sterigmen mit Sporenabschnürung aus, oder es sitzen die Sterigmen erst auf besonderen zylindrischen Zellen, den Basidien, als welche man überhaupt sporenabschnürende Pilzzellen bezeichnet, wenn dieselben als Seitenachsen von Hyphen entstehen und eine besondere Form annehmen.



Typus I.

Eine Weiterentwicklung der Konidienträger stellen die Konidienlager dar, wenn sich sehr viele einzelne Konidienträger palisadenartig nebeneinanderstellen und dadurch oft sehr ausgedehnte polsterartige Vereinigungen bilden. Da dabei zwischen vegetativem Myzel und den konidienabschnürenden Fäden, deren Gesamtheit auch als Hymenium bezeichnet wird, sich oft ein mächtiges aus gewebensartig verflochtenen Hyphen gebildetes Stroma einschiebt als Träger desselben, so entstehen oft sehr umfängliche, polster-, knollen-, geweihartige Körper von gallertiger, fleischiger, holziger usf. Konsistenz.



Typus II.

Fig. 6. Bei der Konidienbildung nach Typus I entsteht nach Abschnürung von einer Endhyphe die erste Konidie, darunter durch weitere, also basipetale Abschnürung weitere; die oberste Konidie ist somit die älteste. Bei Typus II bildet sich die erste Konidie wie bei Typus I, dann aber schnürt diese durch Sprossung akropetal weitere Konidien ab, deren oberste die jüngste ist.

Noch weiter in der Ausbildung gehen die Konidienfrüchte oder Pykniden, wo das sporenbildende Hymenium ganz von einer Hülle umschlossen ist, die Öffnungen zum Austritte der Sporen hat und durch mannigfache Anhänge verziert erscheint.

Dieser Konidienfruktifikation steht die Sporangienfruktifikation gegenüber, bei welcher die Sporen oder Konidien nicht mehr frei abgeschnürt werden, sondern sich im Innern einer besonders ausgebildeten Zelle (allgemein als Sporangium bezeichnet) durch endogene Zellbildung ausbilden, um nach Zerfall der Sporangienhülle oder aus besonderen Öffnungen derselben frei zu werden und auszukeimen.

Eine sehr einfache Ausbildung hat das Sporangium bei gewissen Algenpilzen (Saprolegniaceen), wo einfach eine Hyphenendzelle anschwillt und ihren Inhalt in eine Anzahl nackter, mitunter auch mit Geißeln versehener Schwärmsporen zerfallen läßt, die austreten, sich irgendwo festsetzen und wieder Hyphen bilden (Zoosporangien). Bekannt ist die Sporangienfruktifikation der Mucorineen, wo sich vom einzelligen vegetativen Myzel eine besonders starke Hyphe unter Querwandbildung abhebt und als Fruchträger an der Spitze eine Zelle als Sporangium ausbildet (Fig. 5, 1, 2, 4, 5), deren Inhalt in eine große Zahl von Endosporen zerfällt, welche nach Auflösung der Sporangienhülle in einer zähen Flüssigkeit austreten. Durch vielfache Verzweigung des Fruchträgers, wobei sich am Ende jedes Zweiges Sporangien ausbilden, können umfangreiche Sporangienstände entstehen, die z. B. bei *Thamnidium elegans* ein sehr zierliches Aussehen erhalten.

Die Weiterbildungen der Fruchtanlage, die bei den konidienabschnürenden Pilzen erwähnt wurde, findet sich ganz vergleichbar auch bei den Sporangienfruktifikationen. So können sich, was aber nicht häufig ist, Sporangienträger in großer Zahl flächenhaft aneinanderlagern. Um so häufiger sind die den Pykniden entsprechenden Sporangienfrüchte, auch als Schlauchfrüchte bezeichnet, weil man die Sporangien einer hochentwickelten großen Gruppe von Pilzen (Askomyzeten) als Schläuche (Ascus) beschreibt. Sie nehmen ihren Ursprung wohl immer von einer oder einigen besonderen Zellen des Myzels, die man als Askogon bezeichnet, um welche herum sich andere Hyphenäste vielfach verästelt und verflochten als Hülle legen, welche im einfachsten Falle aus einer einzigen Zelllage besteht, sonst aber mehrere und besonders ausgebildete Schichten zeigen kann (Fig. 7, 2—4). Innerhalb der Hülle liegen als Hymenium eine oft sehr große Zahl von Sporangien als Asci, die im Innern eine bestimmte oder unbestimmte Zahl von Sporen ausbilden. Zwischen den Asci erheben sich regelmäßig viele sterile Zellfäden, die Paraphysen, die für die Systematik Bedeutung haben.

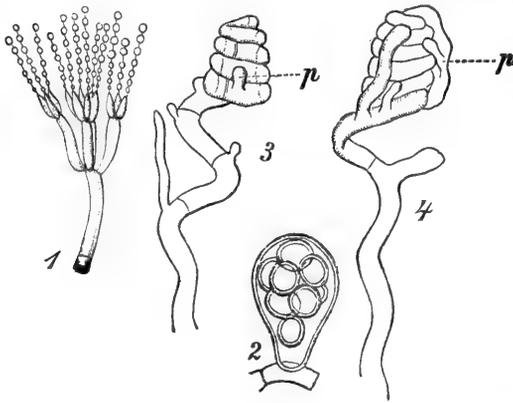


Fig. 7. 1 Bildung von Konidienketten bei *Penicillium*; die Sporen nehmen von oben nach unten an Alter ab. 2—4 Bildung von Askosporen bei *Aspergillus glaucus*. 2 Fertiger Ascus mit Askosporen. 3 Ein Hyphenstück hat sich zum Askogon umgebildet, *p* stellt die erste Anlage von Umhüllungs-hyphen dar. 4 Weiter vorgeschritten, das Askogon bereits zum Teil umhüllt.

Als Beispiel für die Ausbildung einer Schlauchfrucht sei in Fig. 7 *Aspergillus glaucus* angeführt, ein Hymenium mit Asci und Paraphysen zeigt Fig. 8.

Auch die Hefen bilden unter Umständen endogene Sporen aus, was die Veranlassung war, diese Organismen der Gruppe der Askomyzeten, speziell deren tiefster Stufe, den Hemiasci, anzuschließen. Wenige Arten lassen diese Fruchtform spontan in älteren Zuchten entstehen, meist ist sie nur künstlich und oft sehr schwierig herbeizuführen. Durch Hansen besonders ist bekannt geworden, daß dazu nur lebenskräftige Zellen bei reichlichem Luftzutritt und ganz bestimmter Temperatur zu bringen sind. Man erreicht oft das gewünschte Ziel, wenn man Zellen in Wasser überträgt und dieses von sterilen Gipsblöckchen aufsaugen läßt, die feucht bei einer jedesmal festzustellenden Wärme gehalten werden. Nimmt man von Zeit zu Zeit etwas von dem Material von der Oberfläche des Gipses zur Untersuchung, so kann man bemerken, wie sich im Innern von Zellen zunächst zarte, meist runde Körperchen ausbilden, die unter teilweisem Schwund des Plasmas der Mutterzelle an Größe zunehmen und eine Sporenhaut ausbilden. Die Zahl der Sporen ist meist gering, oft vier, aber in den meisten Fällen nicht unveränderlich bestimmt. Unter günstigen Umständen keimen die

Sporen wieder zur vegetativen, sofort knospenden Zelle aus. Es wird also bei den Hefen eine ganze Zelle zum Sporangium oder Ascus (Fig. 2, 2, 3).

Eine andere Fruchtform zeigen sehr viele Pilze als Gemmen oder Chlamydosporenbildung (Fig. 5, 3, 4). Mitten im Verlaufe eines Myzel-fadens können Pilzzellen, anscheinend besonders leicht nach Erschöpfung des Nährbodens, ihr Plasma verdichten, wahrscheinlich Reservestoffe ablagern und sich mit einer starken oft geschichteten Haut umgeben. Die so gebildeten Gemmen werden bei Zerfall des Fadens frei und können wieder vegetativ, selten sofort fruktivativ, oft nach einer Ruhepause, auskeimen.

Es ist bezeichnend, daß sehr viele Pilze nicht nur eine, sondern zwei und noch mehr dieser Fruktifikationsformen, die zum Teil früher als besondere Gattungen beschrieben wurden, zusammen annehmen können. So kann Konidienbildung verschiedener Art, neben Ascus und Gemmenbildung vorhanden sein, was die Erkennung eines in einer bestimmten Fruktifikation aufgefundenen Pilzes außerordentlich erschweren kann. Denn für die systematische Einteilung der Pilze ist eine bestimmte Fruchtform bezeichnet wird, entscheidend und die Rücksicht auf diese bedingt nicht nur die Einteilung in große Ordnungen, sondern auch die in Unterordnungen, Familien und Gattungen. Es kann dann sehr leicht vorkommen, daß eine Fruktifikation als Hauptfruchtform bezeichnet werden muß, die nur ganz selten beobachtet wird, während die gewöhnlich zu beobachtende eine Einreihung der gemeinsten Pilzformen in das System gar nicht gestattet.

Ziemlich allgemein werden drei Ordnungen der Pilze angenommen. Die erste ist die der Phykomyceten, mit stets oder doch im vegetativen Zustande einzelligem, wenn auch oft umfangreich entwickeltem Myzel und sexueller Fortpflanzung, neben verschiedenen Formen vegetativer Vermehrung. Hierher gehören die wasserbewohnenden, auf Pflanzen oder Tieren schmarotzenden oder saprophytisch lebenden Saprolegnien, die bei Fischen Epidemien erzeugen können, der massenhaft vorkommende Abwasserpilz *Leptomitus lacteus*, ferner die Peronosporineen, gefährliche Pflanzenschmarotzer, darunter der Kartoffelpilz *Phytophthora infestans*, und als Unterordnung die Zygomyceten mit der beschriebenen

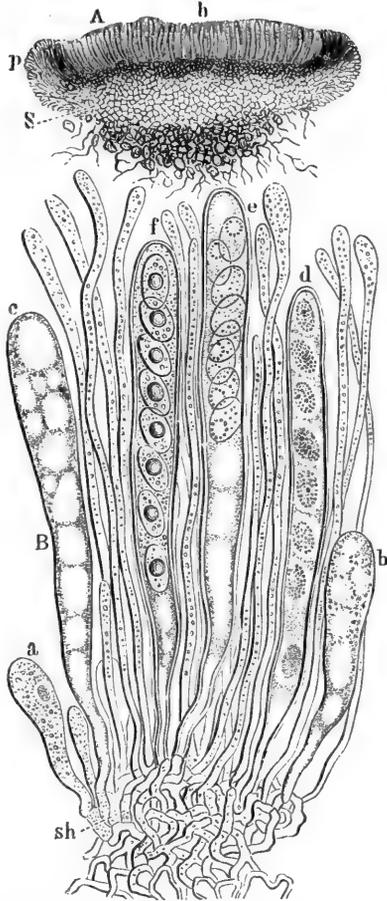


Fig. 8. *Humaria convexula* (Pers.). A Eine Ascusfrucht mit dem offen daliegenden Hymenium *h* im Längsschnitt. B Ein Stückchen des Hymeniums; *a-f* Sporenbildende Ascen in verschiedenen Zuständen, zwischen ihnen die sterilen Paraphysen. (Nach Sachs, A ²⁰/₁; B ⁵⁶⁰/₁.)

Zygosporienbildung, beruhend auf einer Kopulation morphologisch ganz gleichwertiger Myzelabkömmlinge. Zu ihnen gehören einerseits als Familien die Mucorineen, andererseits die Entomophthoraceen, die auf Insekten und deren Larven parasitieren.

Die zweite Ordnung der Ascomyzeten hat fast immer ein sehr üppiges vielzelliges Myzel. Sexuelle Fortpflanzung kommt nur sehr selten noch vor, die Hauptfruktifikation erfolgt durch endogene Sporen, die als Askosporen in besonderen Sporangien, den Asci, gebildet werden. Die Sporenzahl ist bei allen höheren Formen als ein Mehrfaches von zwei bestimmt. Die Schläuche entstehen entweder direkt aus vegetativen Zellen wie bei den Hefen oder sie bilden sich unmittelbar am Myzel, wie bei *Aspergillus* und *Penicillium* oder sie treten an eigenen oft sehr großen Fruchtkörpern auf, wie z. B. bei der Morchel, wo sie ausgedehnte Fruchtlager mit Paraphysen bilden. Die Zahl der hierher gehörigen Pilze ist sehr groß, umfaßt sowohl Parasiten, hauptsächlich aber Saprophyten.

Die Ordnung der Basidiomyceten, zu welcher die höchst entwickelten „Schwämme“ gehören, hat ebenfalls ein vielzelliges, starkes Myzel, keine sexuelle Fortpflanzung und als Hauptfruktifikation die Abschnürung von Konidien, die bei allen höher entwickelten Formen von bestimmter geformten Zellen, den Basidien, in bestimmter Zahl vorgenommen wird. Sie sind sehr oft an bestimmten Fruchtkörpern (den „Schwämmen“ mit Stiel und Hut, oft an der Unterseite dieser) in eigenen Schichten, den Hymenien, vereint. Zu den weniger entwickelten Formen zählen als gefürchtete Pflanzenparasiten die Brand- und Rostpilze (Ustilagineen und Uredineen), zu den höheren die gemeinen mistbewohnenden *Coprinus*-Arten, Holzzerstörer, wie *Merulius* (der Hausschwamm) und *Polyporus*, sowie die meisten Speise- und Giftschwämme.

Eine nähere Einteilung und ein näheres Eingehen auf die Beschreibung der zahlreichen Gattungen und Arten ist hier unmöglich.

Aus dieser kurzen Anführung ist sofort zu sehen, daß die Konidienbildung als Hauptfruchtform die große Ordnung der Basidiomyceten auszeichnet, früher ist aber bereits erwähnt, daß eine solche überaus häufig auch bei anderen Ordnungen zu finden ist. So tritt sie regelmäßig in der schönsten, wenn auch der Zahl der gebildeten Sporen nach unbestimmten, Ausbildung bei *Penicillium* auf, während die Ascusbildung als Hauptfruchtform desselben, die allein die systematische Einteilung gestattet, nur selten zu finden, bei manchen Arten von *Penicillium* überhaupt noch nicht bekannt ist.

Nun gibt es nicht wenige Pilzformen, bei denen man mit der größten Wahrscheinlichkeit die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Pilzordnung annehmen kann, wo aber die, diese auszeichnende Fruchtform gar nicht bekannt geworden ist, vielleicht vom Pilze überhaupt zugunsten einer Nebenfruktifikation ganz aufgegeben wurde. So spricht manches dafür, daß der bekannte Milchschnitzpilz nur ein Entwicklungszustand eines Basidiomyceten ist, seine endgültige Einreihung in das System wäre aber erst möglich, wenn er in einer anderen als der Oidienfruktifikation auftreten würde. Man vereint die nicht geringe Zahl dieser Pilzformen, zu denen auch die Erreger der menschlichen Dermatomykosen und der gemeine Rußtaupilz (*Dematium*) gehören, in der vorläufigen Gruppe der *Fungi imperfecti*.

Alle Pilze entbehren durchaus des Chlorophylls, womit gesagt ist, daß sie, zur autotrophen Lebensweise (Bildung organischer Substanz aus mineralischen Nährstoffen) nicht befähigt, nur heterotroph zu leben vermögen.

Die Elemente, deren sie in ihrer Nahrung bedürfen, ergeben sich aus der chemischen Analyse der Pilzsubstanz, in der man außer H, O, N und C stets noch Cl, S, P, Si, K, Na, Ca, Mg und Fe gefunden hat; unbedingt nötig sind S, P, K, welches durch Rd oder Cae ersetzt sein kann und Ca, für welches Mg oder Ba einzutreten befähigt ist; in organischer Form muß C und kann N dargeboten werden. Eine sehr brauchbare mineralische Grundlösung, welcher dann die N-

und Cquelle zugefügt werden kann, erhält man durch Auflösung von 0,2 % Dikaliumphosphat, 0,05 % Magnesiumsulfat und 0,02 % Chlorkalzium in destilliertem Wasser. Noch einfacher erhält man eine Stammlösung durch Herstellen einer 0,5–1 %igen Lösung von Liebigs Fleischextrakt, in der die mineralischen Nährstoffe sehr gut vertreten und ausnützlich sind; früher gab man wohl auch in der Form von Hefeasche einen Teil der Salze zu.

N kann in freiem Zustande niemals assimiliert werden, meist eignet er sich am besten in der Form von Pepton ($\frac{1}{2}$ –1 %); unter Umständen ist auch eine mehr minder gute Ernährung mit Amidstickstoff (Asparagin), Nitraten und Ammonverbindungen durchführbar. Der C kann einer sehr großen Anzahl von organischen Verbindungen entnommen werden, weitaus in erster Reihe stehen die Zuckerarten, dann folgen Glycerin und Mannit, auch organische Säuren sind wertvoll.

Handelt es sich nicht um ganz bestimmte Ernährungsbedingungen, die eingehalten werden sollen, so kann man für fast alle Zwecke als Nährboden die Bierwürze benützen, die gehopft oder ungehopft als klare, rotgelbe Flüssigkeit von saurer Reaktion aus jedem Brauhause zu beziehen ist. Auch Fruchtsäfte in Verdünnung oder Auszüge aus saftreichen Pflanzen (z. B. Zucker- oder Wasserrübe, zerrieben mit der doppelten Menge Wasser, 24 Stunden kalt ausgezogen, abgepreßt, gekocht und filtriert) oder Hefedekokte (Preßhefe mit der ein- bis dreifachen Menge Wassers im Dampf gekocht) geben gute Nährflüssigkeiten. Stets muß, von ganz besonderen Verhältnissen abgesehen (Soorpilz, manche Dermatomykosen), die Reaktion eine saure sein, was für Würze und Pflanzensäure ohnedies zutrifft, sonst den Zusatz von Säure oder saurer Salze nötig macht. Will man mit festen, erstarrenden Nährböden arbeiten, so setzt man den Nährlösungen Gelatine 10–12 % oder Agar $1\frac{1}{2}$ –2 % zu nach den in der Bakteriologie gebräuchlichen Vorschriften, die auch für die Sterilisation und Aufbewahrung der Nährböden sowie für die Isolierung von Reinkulturen Geltung haben. Überhaupt stimmt die mykologische Technik mit der bakteriologischen in allen wesentlichen Punkten überein und der mit letzterer Vertraute wird mindestens für medizinische Zwecke kaum Schwierigkeiten finden.

Von festen Nährböden sind noch die aus Brot hergestellten zu erwähnen, welche für Schimmelpilze ganz ausgezeichnete Dienste leisten können. Brot wird entweder einfach in Scheiben geschnitten, in Doppelschalen mit Wasser, nötigenfalls mit Nährlösungen getränkt und im Dampfe sterilisiert oder besser erst scharf getrocknet, zu einem Pulver zerstoßen, in flachbodige Kölbchen eingefüllt und dann, mit Wasser oder Nährlösungen angefeuchtet, sterilisiert.

Ofter als in der Bakteriologie kommt die Aufgabe vor, aus einzelnen mikroskopisch erkannten Zellen (Hefezellen, einzelnen Konidien u. dgl.) Einzell-, also absolute Reinkulturen herzustellen, was bei der verhältnismäßigen Größe dieser Gebilde nicht schwer fällt. Man gibt dazu die Hefezellen in soviel flüssige Würzelatine, daß in jedem Tropfen nur wenige Zellen vorhanden sein können, breitet einen Tropfen auf einem Deckglase aus, das zu einem „hängenden Tropfen“ wie bei bakteriologischen Untersuchungen hergerichtet wird und durchmusterung mit schwacher Vergrößerung. Die Stellen der Gelatine, wo nur eine einzige Zelle liegt, markiert man mit Tinte am Deckglas und läßt zur Kolonie auswachsen. Sehr gute Resultate liefert auch die Tröpfchenmethode von Lindner, bei der man das Zellmaterial mit Wasser oder Nährlösung stark verdünnt, wenig davon mit einer ausgeglühten Schreibfeder aufnimmt und mit derselben mehrere Striche auf einem sterilen Deckglase oder Objektträger nebeneinander aufträgt (s. Fig. 9). Bei der mikroskopischen Durchmusterung findet man nach einiger Übung fast immer einen oder mehrere, die nur eine Zelle enthalten, also bei Aufbewahrung eine Reinkultur in der Flüssigkeit (der man übrigens stets Gelatine zusetzen kann) liefern müssen. — Natürlich kann man sich zur Herstellung der Reinkulturen auch der Verdünnungsmethode von Koch mit in Petrischalen erstarrter Gelatine oder Agar und der Ausstriche auf erstarrten Agarflächen mit Vorteil bedienen.

Die einmal erlangte Reinkultur dient zunächst zu einer genaueren Charakteristik der Morphologie von Pilzen und Hefen nach den bereits kurz skizzierten Gesichtspunkten. Bezüglich der für Hefe entwickelten Technik muß auf die Lehrbücher der Gärungstechnik, z. B. auf Lindner: Mikroskopische Betriebskontrolle in Gärungsgewerben, verwiesen werden. Für die Gärungsgewerbe ist nicht nur die Morphologie, sondern ebenso die Biologie der Pilze und Hefen wichtig, ganz besonders die Veränderungen, die sie meist durch Bildung be-

sonderer Enzyme, an dem organischen Substrate, auf welchem sie leben, hervorrufen.

Die Zahl der Enzymwirkungen im Pilzreiche ist außerordentlich groß. Um nur die verbreitetsten und wichtigsten zu nennen, seien angeführt: diastatische Fermente, welche Stärke in Zucker umwandeln und besonders bei Schimmelpilzen verbreitet, mittels des *Aspergillus oryzae* im großen verwertbar geworden sind; invertierende Fermente, welche Disaccharide in die zugehörigen einfachen Zucker (z. B. Rohrzucker in Dextrose und Lävulose) spalten und reichlich bei Hefen zu finden sind; zelluloselösende Fermente bei pflanzenbewohnenden Pilzen; peptonisierende, überall weit verbreitet; schließlich die Zymase, auf welche nach der Entdeckung E. Buchners die so wichtige Alkoholgärung zurückzuführen ist.

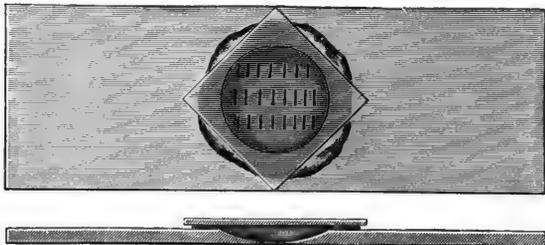


Fig. 9. Tröpfchenkultur. Die Nährlösung ist in gleichmäßig dünnen Strichen aufgetragen.

Unter Gärung versteht man eine Zerlegung von Stoffen zu charakteristischen Spaltprodukten, denen sich meist eine Zahl in geringer Menge gebildeter Nebenprodukte zugesellt. Sie werden durch die Lebensfähigkeit von Organismen veranlaßt, wobei diese in der Regel die gebildeten Produkte gar nicht oder nur im Notfalle verwerten, so daß der einzige Vorteil für sie

in der Gärung selbst, in dem dadurch bedingten Energiegewinne, liegen kann.

Während die durch Bakterien bedingten Gärungen überaus mannigfaltig sind, wie Milchsäure-, Essigsäure-, Zellulosegärung und ähnliches spielt unter den Pilzen die Alkoholgärung weitaus die Hauptrolle, zu welcher in besonders hohem Grade *Mukorineen* und Hefen befähigt sind. Als Hauptprodukte entstehen Alkohol und Kohlensäure, als Nebenprodukte Bernsteinsäure, Essigsäure, Glycerin, andere Alkohole als der in größter Menge gebildete Äthylalkohol, was in Einzelheiten vielfach von der Art des Gärungserregers abhängt. Seit alters her werden die Hefen als Gärungserreger verwendet und in neuerer Zeit werden die Gärungen nur noch mit ausgewählten Hefesorten in Reinkultur durchgeführt. Die Auswahl und das Studium der Gärungshefen ist Sache eines hochentwickelten Zweiges der technischen Mykologie geworden, zu deren Bahnbrechern vor allem E. Chr. Hansen gehört.

Weit verbreitet ist im Pilzreiche die Fähigkeit zur Hervorbringung der verschiedensten Farbstoffe, von denen die mannigfaltigen Farben, in denen die Fruchtkörper der „Schwämme“ erscheinen, ein Beispiel geben; bei niederen Pilzen beschränkt sich die Farbenerzeugung nur auf gewisse Teile, z. B. die Sporen, während das Myzel fast ohne Ausnahme rein weiß bleibt.

Leuchterscheinungen sind bei niederen und höheren, insbesondere holzbewohnenden Pilzen nicht selten.

Was den Einfluß äußerer Faktoren betrifft, so kann man für die Temperatur bei der großen Mannigfaltigkeit der Pilze wenig gemeinsame Angaben machen.

Für Hefen, wo genaue Ermittlungen vorliegen, ist das Minimum der Temperatur bei etwa $3-5^{\circ}$, das Maximum bei etwa 37° zu suchen, doch kommen namentlich in letzterer Hinsicht Ausnahmen nach oben und unten hin vor. Das Optimum liegt etwa bei $25-30^{\circ}$, was auch für die meisten Schimmelpilze zutrifft, von denen übrigens einige auch noch bei hohen Temperaturen wachsen, z. B. *Aspergillus fumigatus* bei 50° . Eine Abtötung durch Kälte ist für die vegetativen Teile höherer Pilze, die sehr leicht erfrieren, bald zu erreichen, Sporen und Dauerzustände, sowie Hefezellen selbst niedrige Temperaturgrade lange Zeit. Ähnliches gilt auch für Hitze, welche trocken wie bei Bakterien viel länger und höher einwirken muß, als feucht. Selbst die meisten Sporen von Pilzen,

geschweige denn die vegetativen Myzelien sterben in Wasser bei über 60—70 ° rasch ab, bei 100 ° stets schon in wenigen Sekunden, während sie trockene Hitze über 100 ° selbst längere Zeit auszuhalten befähigt sind. Resistenzen gegen Dampf wie bei Bakteriensporen kommen bei Pilzen nicht vor. Gegen Austrocknung sind alle vegetativen Organe (ausgenommen die Hefezellen) sehr empfindlich, die Sporen können wochen-, selbst jahrelange Austrocknung überdauern und nur zartwandige Konidien sind hinfalliger. Direktes Sonnenlicht wirkt auf Myzelien der Pilze meist tödlich ein, desinfizierende Gifte wirken etwa ebenso wie auf Bakterien, im allgemeinen meist viel schneller und in geringerer Konzentration.

Der Lebensweise nach bedürfen die Pilze als chlorophyllose Organismen des Lichtes nicht, wohl aber organischer Substanz zum Aufbau ihres Leibes. Sie finden dieselbe entweder als Parasiten im lebenden Pflanzen- und Tierkörper oder als Saprophyten auf abgestorbenen Pflanzen und Tieren oder Teilen und Ausscheidungen von solchen. Wie bei Bakterien unterschied man auch bei den Pilzen strenge oder obligate und gelegentliche oder fakultative Parasiten. Doch geht der Parasitismus kaum je so weit, daß sich die demselben ergebenden Pilze, auch wenn sie sich in der Natur etwa nur auf lebenden Pflanzen ansiedeln, nicht mindestens künstlich saprophytisch fortzuchten ließen. Die meisten Pilze sind auf ihrem Substrate dem Luftleben angepaßt, nur die niederen Formen leben ausschließlich im Wasser.

Eine weite Verbreitung hat unter den Pilzen die Symbiose. So leben viele in inniger Verbindung mit gewissen Grünalgen (besonders oft Pleurokokken, Trentepohlia, Nostoc u. a.) als Flechten, das Myzel anderer umspinnt die Wurzeln höherer Gewächse als Mykorrhiza, wesentlich für die Ernährung derselben mitbestimmend.

Literatur.

- Zopf, Die Pilze in morphologischer, physiologischer und systematischer Beziehung. Breslau 1890, Ed. Trewendt.
 v. Tavel, Vergleichende Morphologie der Pilze. Jena 1892, Gustav Fischer.
 Brefeld, Untersuchungen aus dem Gesamtgebiete der Mykologie. 14 Bände seit 1872, darunter bes. Bd. XIV (Die Kultur der Pilze). Münster 1908.
 Lindner, Mikroskopische Betriebskontrolle in den Gärungsgewerben, 3. Aufl. Berlin, Paul Parey.
 Jörgensen, Die Mikroorganismen der Gärungsindustrie.
 Lafar, Handbuch der technischen Mykologie. Jena, Gustav Fischer.
 Kolle u. Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. V, S. 1—267 (Plaut, Buschke, Gougerot), 2. Aufl. Jena, Gustav Fischer.

Schimmel- und Hefenerkrankungen.

Von

Professor Dr. **O. Bail**,
Prag.

Mit 8 Figuren im Text.

Für die Beurteilung der pathogenen Wirkung von Hefen und Pilzen muß man unterscheiden zwischen jener, welche diese Organismen überhaupt entfalten können, welche also in planmäßig angestellten Tierversuchen hervortritt und jener, welche sie spontan auszuüben vermögen, wo also natürlich entstandene Krankheitserscheinungen nicht anders, als durch Ansiedlung und Vermehrung dieser Organismen erklärt werden können. In beiden Hinsichten liegen Beobachtungen vor.

Wie bereits im allgemeinen Teile bemerkt wurde, finden Pilze ein sehr ausgedehntes Gebiet pathogener Betätigung im Pflanzenreiche vor und es genügt, die Gruppen der Peronosporeen, Ustilagineen und Uredineen zu nennen, um einen Hinweis auf die schädliche Wirkung der Pilzansiedlung in der lebenden Pflanze zu geben. Da der Gegenstand hier nicht weiter besprochen werden kann, sei auf die Lehr- und Handbücher der Pflanzenkrankheiten von Tubeuf und Sorauer hingewiesen.

In Kürze soll aber auf den Parasitismus von Pilzen bei niederen Tieren eingegangen werden, bei denen die verderblichen Wirkungen der Pilzansiedlung sich meist durch tödliche Erkrankungen, die in ausgesprochen epidemischer Form auftreten, äußern, während bei höheren Tieren, insbesondere Säugern und dem Menschen, Pilzinvasion meist nur zu lokaler Krankheit führt, die dann bei den Erkrankungen der Haut ebenfalls epidemischen Charakter annehmen können.

Schon Protozoen werden oft von Pilzen befallen und zerstört, insbesondere von den tiefstehenden Chytridiaceen. Diese und Saprolegniaceen werden dann auch bei höheren wirbellosen Tieren, wie Rädertierchen, Rund- und Plattwürmern und den kleinen Krebsen des Süßwassers (Cyclops, Daphnia) beobachtet. Das letztere Krebschen hat durch seine Infektion mit der Hefe *Monospora bicuspidata*, die von Metschnikoff beobachtet wurde, eine gewisse Berühmtheit erlangt.

Die Hefe findet sich in der Leibeshöhle in reichlicher, typischer Sprossung und erfüllt diese schließlich zum großen Teil. Dann wandeln sich die Sproßzellen zu zylindrisch-keulenförmigen Schläuchen um, aus deren Inhalt je eine schmale, beiderseits zugespitzte Spore wird. Wird ein solcher Schlauch von einer frischen Daphnie aufgenommen, so wird die Spore frei, durchbohrt die Darmwand und keimt in der Leibeshöhle zu sprossenden Zellen wieder aus. Die weitere Beobachtung, daß sich farblose Blutzellen durch Aufnahme und Umfließen von Hefezellen und Sporen deren Vermehrung erfolgreich entgegenstellen, wurde der Ausgangspunkt der Phagozytoselehre.

Weitaus am häufigsten haben Insekten und ihre Entwicklungszustände von Pilzinfektionen zu leiden, die auch für die menschliche Wirtschaft von Bedeutung sein können, wie dies die Muscardinekrankheit der Seidenraupen beweist. Als Beispiele seien diese, sowie die Empusainfektion der Stubenfliege und die Cordycepsinfektion verschiedener Raupen erwähnt.

Die Sporen der *Empusa muscae*, eines zu den Zygomyceten gehörenden Pilzes, bleiben an der Außenseite des Insektes haften und treiben durch die Chitinhaut einen Keimschlauch, der zuerst hefeartig sproßt, dann aber die Sprossen zu längeren schlauchartigen Hyphen werden läßt, die schließlich das ganze Innere des Tieres durchziehen, das träge wird, sich an Fensterscheiben u. dgl. mit ausgespreizten Beinen und Flügeln ansetzt; der Pilz durchbricht mit seinen Schläuchen die Chitinhülle von innen nach außen und diese schnüren an der Spitze reichlich Sporen ab, die mit großer Gewalt abgeschleudert werden und das am Fenster gestorbene Tier mit einem weißlichen Hofe umhüllen. Vermöge der klebrigen Beschaffenheit der Sporen vermögen sie leicht am Körper einer neuen Fliege haften zu bleiben, die dem gleichen Schicksale verfällt. Ganz ähnlich verläuft die Infektion von Schmetterlingsraupen durch die nahe verwandte *Entomophthora radicans*.

Die langen fadenförmigen, in Teilstücke zerfallenden Sporen von *Cordiceps*, einem Askomyzeten, keimen auf dem Körper von Raupen zu Keimschläuchen aus, welche durch die Chitinhaut bis zu Muskeln und Fettkörper vordringen und nun kleine zylindrische Konidien abschnüren; diese gelangen ins Blut, wo sie, immer durch farblose Blutkörperchen bedroht, hefeartig sprossen. Die Raupe ist zu dieser Zeit sichtlich krank und stirbt, worauf die bisherigen Sproßzellen zu Fäden auswachsen, die schließlich den ganzen Leib der Raupe durchsetzen und aus denen entweder die gestielt keulenförmigen Fruchtkörper mit *Asci* hervorgehen oder eine als *Isaria* bezeichnete konidienabschnürende Fruktifikationsform entsteht.

Ähnlich verhält sich der als *Botrytis Bassiana* bezeichnete Pilz, der Erreger der Muskardine der Seidenraupen, von dem eine *Ascus*fruchtform noch nicht bekannt ist.

Bei Fischen sind Erkrankungen durch *Saprolegniaceen*, die auch durch Befallen der Fischeier viel Schaden anrichten können, und die entweder von den Kiemen oder der Haut ausgehen, häufig.

Bei Vögeln sind öfters schwere Erkrankungen der Atemorgane durch *Aspergillus* beobachtet, sowie Haut bzw. Federerkrankungen, die als Hühnergrind, *Tinea galli* bekannt geworden sind. Es bilden sich durch Ansiedlung eines in die Gruppe der *Favuspilze* gehörigen Organismus umfängliche, weiße bis graue Krusten an den Kämmen der Tiere, welche bald abmagern und marastisch eingehen können.

Im Versuche lassen sich mit nicht wenigen Hefen und Pilzen Krankheitserscheinungen jeder Schwere erzeugen. So gelingt es leicht, durch intravenöse Injektion von Sporen des aus Brot bei höherer Temperatur leicht züchtbaren *Aspergillus fumigatus*, Kaninchen unter Entwicklung zahlreicher Pilzherde in den Organen zu töten. Impfung der Hornhaut mit diesem und anderen Pilzen ruft zerstörende Geschwüre hervor. Bei Vögeln gelingt oft eine Infektion durch Inhalation verschiedener Pilzsporen. Mit Hefen der verschiedensten Art und Herkunft kann man intravenös und intraperitoneal Krankheit und Tod unter Vermehrung der Organismen erzeugen, wobei bei Impfung in die Meerschweinchenbauchhöhle das Bild der Endotoxinwirkung mit Mattigkeit, starker Wärmesenkung sehr scharf hervortritt.

Beim Menschen sind durch Schimmelwucherungen bedingte Pneumo-, Oto-, Rhino- und Keratomykosen beobachtet worden. Für erstere sind meist *Aspergillus*-Arten, besonders *A. fumigatus*, verantwortlich zu machen, wobei wahrscheinlich die Pilzansiedlung immer eine sekundäre ist. Derselbe Pilz findet sich meist in den Otomykosen, Verschimmelungen des inneren Teils des Gehörganges bis zum Trommelfell, Nasen- und Hornhautmykosen sind selten.

Im ganzen sind derartige Befunde, wenn sie sich auch aus der Literatur zusammengestellt, recht zahlreich ausnehmen, doch so selten, daß bei der ungeheuren Verbreitung von Pilzsporen in der Umgebung des Menschen, die Infektiosität nur gering sein kann und damit die allgemeine Bedeutung der Schimmelpilze für die menschliche Pathologie.

Von besonderer Bedeutung aber sind Schimmelpilze als Erreger von Haut und Haarerkrankungen (Dermatomykosen). Es handelt sich dabei um zweifellos ansteckende, oft der Heilung nur

sehr schwer und langsam zugängliche Prozesse, welche einerseits von Mensch zu Mensch oder von Tier zu Mensch direkt oder indirekt übertragen werden können. Für die mittelbare Übertragung der besonders wichtigen Mikrosporie- und Trichophytenkrankheiten (Haar- und Bartflechte) spielen Gegenstände, wie Haarbürsten, Käämme, Kleidungsstücke, Handtücher u. dgl. eine große Rolle und Frisierläden einerseits, Schulen und Kindergärten andererseits können mächtige Ansteckungsherde werden.

Mit Rücksicht auf die Ätiologie ist die auch von Plaut gewählte Einteilung der Dermatomykosen in solche der Favus-, der Mikrosporon- und der Trichophytengruppe zweckmäßig, denen sich die Dermatosaprophytiten anschließen, bei denen im Gegensatz zu den Mykosen die Erreger nur auf den oberflächlichsten Hautelementen wuchern und in die tieferen Schichten derselben weder eindringen, noch dieselben krank machen. Während die ersteren in hohem Grade ansteckend sein können, ist dies bei letzteren nur in geringstem Grade der Fall; hingegen treten sie ganz besonders bei irgendwie disponierten Personen auf.

Nicht unwichtig ist, daß Haut-Haarerkrankungen, den menschlichen klinisch und der wahrscheinlichen Ätiologie nach ähnlich, auch bei Tieren, insbesondere Haustieren, auftreten und daß sehr vielfach gerade solche Personen, welche viel mit Tieren zu tun haben, befallen werden; von ihnen aus aber können zahlreiche Neuansteckungen anderer Menschen ausgehen.

Die Erreger aller Dermatomykosen gehören der provisorischen Gruppe der Fungi imperfecti an, d. h. sie zeigen alle ein Myzel mit einer oder einigen Fruktifikationsformen, die aber keinen Schluß auf die systematische Stellung der Pilze zulassen. Es handelt sich gewiß um Entwicklungsstadien höherer Pilze, deren Erkennung noch aussteht, von denen wir aber als sehr wahrscheinlich annehmen dürfen, daß sie in unserer Umgebung sehr weit verbreitet sind.

Die eigenartigen Lebensbedingungen der Haut- und Haarpilze (verhältnismäßige Wasserarmut, besondere Nährstoffe) mögen die Ursache sein, daß sich in den Krankheitsherden immer nur dürftige, wenn auch der Zahl nach reichliche Entwicklungs- und Vermehrungszustände vorfinden; sie werden auf künstlichen Nährböden sofort mannigfacher und besser und es entstehen daher daselbst Wachstumsformen, die z. T. nur schwer mit denen in den Krankheitsherden verglichen werden können. Dafür entfaltet sich neben dem Polymorphismus, der in der Fruktifikationsweise ohnedies vielen Pilzen zukommt, in den Kulturen auch noch eine bedeutende Variabilität in Aussehen, Farbstoffbildung, Bildung von Luftmyzelien und biologischen Besonderheiten wie etwa Gelatineverflüssigung, so daß man sehr leicht von zwei Fällen anscheinend genau derselben Dermatomykose ganz abweichende Kulturen von Erregern erhalten kann. Dazu kommt die nicht geringe Schwierigkeit der Züchtung überhaupt, veranlaßt einerseits dadurch, daß oft die Pilzelemente in den Krankheitsprodukten abgestorben oder wenig lebenskräftig sind, andererseits sich in oberflächlichen Hautpartien, besonders krankhaft veränderten, stets Bakterien in großer Zahl oder auch andere, ätiologisch sicher unbeteiligte Pilze finden können. Die Bearbeitung des ganzen Gebietes ist somit sehr schwierig und erfordert recht eingehende Spezialstudien.

Es ist für die Erreger der Dermatomykosen charakteristisch, daß für jeden einzelnen von ihnen die Frage der Unität oder Pluralität aufgeworfen wurde. Während die einen z. B. den Favuserreger nicht nur des Menschen, sondern auch der Maus, des Hundes und Huhnes als einheitlich ansehen und nur Varietätenbildung zugeben, nehmen andere mehrere bis viele verschiedene Favuspilze an und die Diskussion darüber macht einen großen Teil der bezüglichen Literatur aus. Hier kann auf diese Verhältnisse naturgemäß nur wenig eingegangen werden, zumal gegenwärtig die Ansicht vorherrscht, daß die Dermatomykosenerreger im

Grunde einheitlich, dabei aber einer weitgehenden Pluriformität und Variabilität zugänglich sind. Tatsächlich hat man zeigen können, daß unterscheidende Merkmale zweier „Arten“ bei derselben Art unter verschiedenen Bedingungen auftreten können. Hingegen hat die namentlich von Sabouraud aufgestellte Lehre viel für sich, daß klinisch besonders ausgebildeten Formen auch in der Regel besonders zu unterscheidende Erreger zukommen, was mit der Varietätenlehre gut vereinbar ist. Die Untersuchung der Frage mittels biologisch-serologischer Methoden hat zu beachtenswerten, aber noch nicht durchgreifenden Ergebnissen geführt. Auch die Tierimpfungen sind noch nicht genügend reichlich, wengleich sie z. B. in den Untersuchungen von Wälsch ergeben haben, daß der Mäusefavuspilz, der sich vom Pilze des Menschen nicht wenig unterscheidet, diesem ähnlich wird, sobald er auf der menschlichen Haut gehaftet hat.

Was die Untersuchungstechnik betrifft, so kommt für die des Krankheitsmaterials (Scutula, Borken, Haare u. dgl.) abgesehen von rein histologischer Untersuchung, die unmittelbare mikroskopische Betrachtung von feinen Zupfpräparaten in Frage, die meist sofort die Anwesenheit von Pilzelementen ergibt (Hyphenstücke, Sporen). Anwendung von Kalilauge oder Antiformin zur Aufhellung oder Beseitigung der Gewebsreste ist oft nötig. Färbung kann Erfolg haben, meist Fuchsin. — Zur Kultur, deren Versuch immer nötig ist, wenn auch der Erfolg oft zu wünschen übrig läßt, kann man, besonders dann, wenn die Erreger wie bei den Favusscutula in großer Menge vorhanden sind, kleine Stückchen der erkrankten Hautgebilde direkt auf einen Nährboden bringen und das etwaige Auskeimen von Pilzen beobachten. Weit sicherer ist es, das Gebilde soweit zu zerkleinern, daß man einzelne Sporen entweder direkt im hängenden Tropfen oder der feuchten Kammer unter dem Mikroskope auskeimen lassen oder sie in feinsten Verteilung nach der Plattenmethode isolieren kann. Da die Haut oder Haargebilde sich kaum zerteilen lassen, ist die Methode von Kral anzuzupfehlen, welcher das Hautgebilde in steriler Reibschale mit Kieselguhr fein zerreibt. In bezug auf die Nährböden wird bei den einzelnen Erregern das Nötige mitzuteilen sein. Im allgemeinen kann man sich für die Züchtung der Dermatomyzeten meist ohne weiteres der in der Bakteriologie gebräuchlichen Fleischwasser-Peptonnährböden mit neutraler oder schwach alkalischer Reaktion bedienen, auf denen alle leichter züchtbaren gedeihen, doch muß man im Auge behalten, daß auf diesen Bakterien, die in erkrankten Hautteilen und Haaren stets in großer Menge vorhanden sind, leicht wachsen und zur Überwucherung der Pilze führen können, mindestens deren Isolierung erschweren. Durch Verwendung saurer Nährböden (z. B. Würze oder Rübenagar oder Gelatine) schränkt man sie bedeutend ein. Es sei bemerkt, daß die erste Zucht des Favuspilzes im Jahre 1845 Remak auf Apfelscheiben gelungen ist. Von Sabouraud ist für die Dermatomyzeten ein Normalnährboden angegeben worden; die auf ihm gleichmäßig gezüchteten Pilze sollen sich gut unterscheiden lassen und ihre abweichenden Eigenschaften gut beibehalten. Er besteht aus einem 1,8 %igen wäßrigen Agar mit 1 % Pepton und 4 % Maltose, ohne Neutralisation hergestellt.

Bezüglich der Einteilung der Dermatomyzeten schließt sich die folgende Besprechung der von Plaut gegebenen an. Zu bemerken ist, daß nur die Grundzüge wiedergegeben werden können, da das Gebiet infolge der durch den Pleomorphismus und die Variabilität der Erreger bedingten Schwierigkeiten in allen Einzelheiten nur für die Spezialforschung geeignet ist.

A. Dermatomyzeten der Favusgruppe.

Favuserkrankungen der Haut und Hautgebilde kommen sowohl beim Menschen als bei Tieren vor. Beim Menschen ist der Sitz der Erkrankung meist die behaarte Kopfhaut, doch können Herde auch an anderen Hautstellen auftreten. Charakteristisch ist die Bildung der sogenannten Scutula, rundliche, bis etwa linsengroße, trockene Gebilde von meist gelber Färbung und einer dellenartigen Einziehung in der Mitte. Sie liegen, von den obersten Schichten wenig festgehalten, der Haut auf, meist um Haare herum und bestehen wesentlich aus einer Ansammlung von Elementen des Favuspilzes, der meist als *Achorion Schönleinii* (nach seinem Entdecker Schönlein, 1839)

bezeichnet wird, aber auch andere Gattungsnamen trägt, von denen *Oidium* am öftersten gebraucht wird.

Beim Zerzupfen solcher Scutula in Kalilauge oder Antiformin sieht man Myzelstücke als meist breite Schläuche mit geschichteter Membran, häufigen terminalen Anschwellungen und seitlichen Knospen und Zweigen, überdies in großer Zahl Sporen oval, rund, gelegentlich auch eckig mit dicker Haut von etwa 3–8 μ Durchmesser.

Die in der Regel erst vom Scutulum aus befallenen Haare verlieren ihren Glanz und zeigen Neigung zum Ausfallen. Man sieht in ihnen meist kurzgegliederte Myzelfäden, die weit in das Haar hineinwachsen können, dabei manchmal absterben und verschwinden, so daß das Haar dann von Luftkanälen durchzogen wird.

Der Favuspilz läßt sich aus Scutulis, wo er in großer Menge vorhanden ist, aber auch aus Haaren noch züchten, wofür es oft genügt, Stückchen von Scutula auf die Oberfläche des Agars oder Zuckeragars zu legen, leicht anzudrücken und nun bei erhöhter Temperatur, deren Optimum etwa 30° ist, zu halten. Besser noch zerreibt man Scutulum oder Haar nach der Kralschen Methode und legt mit dem Zerreibsel Verdünnungsplatten an. Notwendig für den Favuspilz ist ein genügender Stickstoffgehalt des Nährbodens, der durch 1%iges Pepton ausreichend gesichert ist. Beobachtet man Sporen, so sieht man sie zu Schläuchen auskeimen, die bei 30° schon nach 8–10 Stunden ein deutliches, sternförmiges Myzel ergeben, vielfach verzweigt. Die inneren Hyphen legen sich sehr bald dicht und unregelmäßig aneinander und zerfallen oidienartig in Konidien (Sporen), die sehr bald die Mittelpartie des Pflänzchens ganz einnehmen und leicht wieder zu Hyphen auswachsen.

Später, 24 Stunden und mehr, kommt es auch zur Ausbildung eines Luftmyzels in sehr viel feineren Hyphen, die auch Sporen (sogenannte Ekto-sporen) abschnüren können. Eine alte Pflanze stellt eine scheibenförmige, ziemlich kompakte Masse bis 2 und mehr Zentimeter Durchmesser und wechselnder, meist aber mehr minder gelber Farbe dar, in der Mitte unregelmäßig erhaben mit radiären Faltungen. Gelatine wird verflüssigt. Derart alte Pflanzen lassen sich mikroskopisch nur unter sorgfältigem Zerzupfen, allenfalls durch Einbetten und Anlegung von Schnittpräparaten untersuchen. Dabei kann man als Nebenfruchtform

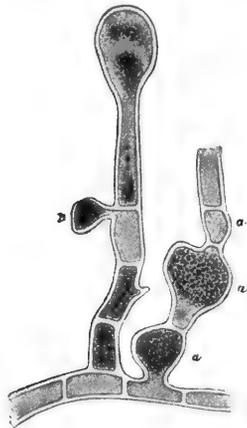


Fig. 1. Myzel von Favus. Bei *a* bauchige Hervorwölbungen, teilweise mit Membran versehen, bei *b* Abschnürung einer Seitenknospe.

noch die Bildung starkwandiger Chlamydosporen oder Gemmen beobachten.

Gegen äußere Schädlichkeiten ist der Pilz sehr empfindlich, schon 45° verträgt er nicht lange, Wärme von 60° und darüber tötet ihn rasch ab. Über die

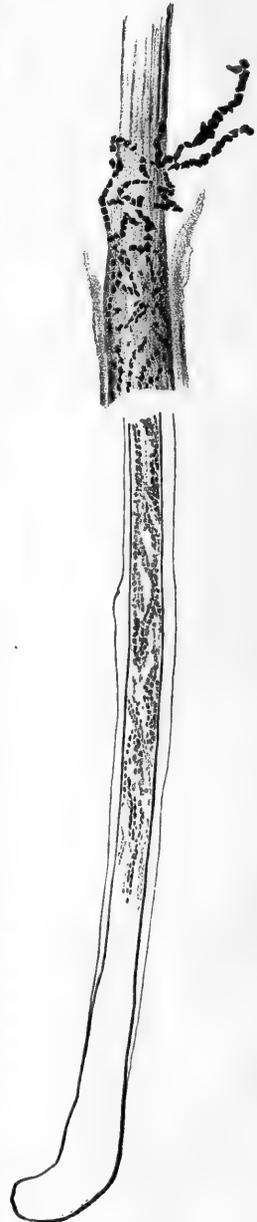


Fig. 2. Favushaar. Das obere Ende stark vergrößert.

Lebensdauer trockener Sporen gehen die Angaben auseinander; nach eigenen Erfahrungen an Kulturen bleiben sie bis zu einem Jahre übertragbar.

Der Beweis für die ätiologische Bedeutung des Favuspilzes läßt sich durch Impfung von Menschen wie Tieren, insbesondere weißen Mäusen, erbringen (Einreiben von Kultur in die mit Glaspapier bis zur deutlichen Rötung gereizte Haut).

Die natürliche Infektion erfolgt wohl immer durch Sporen, entweder von Mensch zu Mensch unmittelbar oder mittelbar durch Kämmе, Bürsten u. dgl. Ohne Zweifel kann aber auch Tierfavus, besonders von Mäusen, auf den Menschen übergehen. Gegenwärtig ist der Favus bei uns eine seltene Krankheit, kommt aber besonders im Osten noch häufig vor. Disponiert ist entschieden das jugendliche Alter, wie dies für die meisten Dermatomykosen zutrifft.

Die Tatsache, daß sich aus verschiedenen Favusfällen verschiedene Pilze herauszüchten lassen (Quinke erhielt drei, Unna nimmt sogar neun verschiedene Arten an), hat zu einem langen Streite über die Einheitlichkeit der Krankheitsursache geführt. Gegenwärtig gewinnt immer mehr die Anschauung Gewicht, daß für jedes Tier ein einziger Favuspilz existiert, so für den Menschen nur der als Achorion oder Oidium Schönleinii beschrieben, für die Maus das A. Quinkeanum, für die Henne das A. gallinae usf. Ob das strenge Arten sind oder nur gut entwickelte Varietäten eines Pilzes, wird sich wohl nicht sobald mit Sicherheit aufklären lassen. Da nun zweifellos Tierfavus auf den Menschen übergeht, so ist es erklärlich, daß man von menschlichen Krankheitsfällen verschiedene Kulturen erhalten kann, die sich aber gegenwärtig bereits auseinanderhalten lassen. Eine gewisse Variabilität innerhalb des Pilzes der betreffenden Tierart kann dabei allerdings immer noch daneben bestehen.

Der Favus kommt spontan bei Mäusen nicht selten vor, wo er besonders am Kopfe sitzt, dessen Hautbedeckung ganz in trockene „mörtelige“ Scutulamassen umgewandelt werden kann. Beim Menschen soll der Mäusefavus unter Bildung stark gelber Scutula hauptsächlich unbehaarte Hautstellen befallen, auch viel leichter als der hartnäckige Menschenfavus heilen. Der Pilz wächst schon sehr gut bei Zimmertemperatur, bildet weiße, an der Unterseite, besonders auf der verflüssigten Gelatine gelb werdende Myzelmassen mit undeutlich radiärer Faltung und flaumiger Oberfläche.

Sonst ist Favus beschrieben von Hund, Katze und Huhn (s. oben).

B. Dermatomyzeten der Herpes tonsuransgruppe.

Unter diesem Namen kann man eine Gruppe von ansteckenden, durch Dermatomyzeten hervorgerufenen Hauterkrankungen zusammenfassen, welche alle Hautgebilde des Menschen und wahrscheinlich auch vieler Tiere befallen und in verschiedenen klinischen Formen auftreten können, die teils durch die Lokalisation (Haar, Bart, Nagelflechte) und Ausbreitung, teils vielleicht auch durch die Varietät des gerade wirksamen Erregers bedingt sind. Die letztere Ansicht vertritt insbesondere Sabouraud.

Die Verbreitung der Krankheit ist insofern eigenartig, als sie meist in großen Städten reichlicher vorkommt, besonders in Frankreich und England, während Deutschland viel weniger befallen ist und manche ätiologische Formen (Mikrosporie) möglicherweise überhaupt nicht als einheimisch besitzt.

Die Übertragung erfolgt durch die Sporen des Pilzes unmittelbar oder mittelbar (Wäsche, Kämmе usw.) von Mensch zu Mensch, nicht selten auch von Tier zu Mensch. Disponiert ist wieder das jugendliche Alter.

Die erste Entdeckung von Pilzen bei Herpes tonsurans geht wahrscheinlich auf Gruby 1841 zurück, dann wurden mehrfach bei Bart- und Nagelflechte Pilze

beschrieben. Die Frage, ob es sich bei den verschiedenen Krankheitsformen um einen einheitlichen Erreger handle oder um mehrere Arten verschiedener Pilze, nimmt hier einen womöglich noch größeren Raum ein, als bei den Favuskrankheiten. Heute wird meist angenommen, daß zwei ganz getrennte Gruppen bestehen, die durch einen Pilz *Mikrosporon* hervorgerufene Mikrosporidie und die durch *Trichophyton* erzeugte Trichophytie. Beide Pilze aber zeigen wieder oft Varietäten, und da beide auch bei Tieren vorkommen und von da auf den Menschen übergehen können, so entsteht ungefähr die gleiche Lage wie bei Favus. Die sichere Entscheidung, ob *Mikrosporon* oder *Trichophyton* verschiedene Arten oder gar Gattungen seien und wie man ihre Spielarten zu kennzeichnen habe, würde die vollständige botanische Kenntnis dieser im strengsten Wortsinne als *fungi imperfecti* zu bezeichnenden Organismen voraussetzen; von dieser sind wir noch weit entfernt.

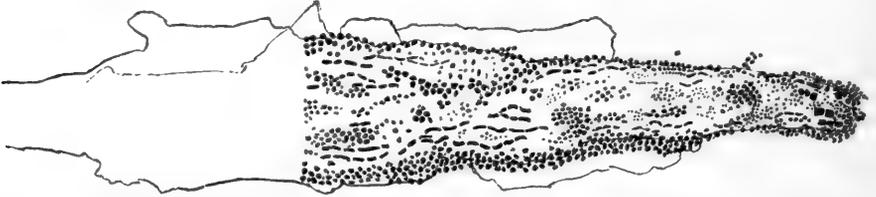


Fig. 3. Mikrosporidiehaar. Im Innern des Haares kurze Myzelglieder, am Ende desselben große, dicke Sporen (Myzelsporen), am Rande die charakteristischen Ektosporen

Die Mikrosporidie findet sich ganz vorwiegend in England und besonders Frankreich, wo sie in Schulen mitunter große, bedrohliche Ausbreitung auf der behaarten Kinderkopfhaut erreicht hat. In Deutschland und Österreich ist sie viel seltener beobachtet. Es bilden sich am Kopfe rundliche, anscheinend haarlose Stellen aus, die bei genauer Untersuchung erhaben sind und kurz abgebrochene Haarreste enthalten.

In den Haaren findet die Hauptentwicklung des Erregers statt, gekennzeichnet durch kurze septierte Myzelien und massenhafte kleine ($2-3 \mu$) rundliche, mitunter auch eckige Sporen. Diese

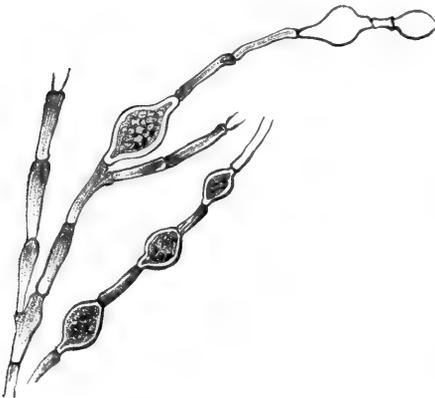


Fig. 4. Myzel von *Mikrosporon*. Vollendete Chlamydo-sporenbildung.

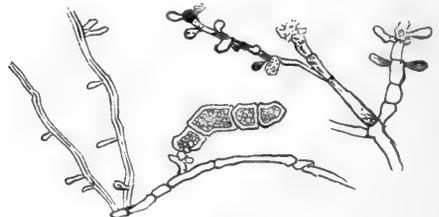


Fig. 5. Ektosporenbildung und Spindel-spore bei *Trichophytie* pilzen.

keimen in Nährlösungen oder auf festen Nährböden leicht bei 30° zu einem weitverzweigten zartfädigen, septierten Myzel aus; zahlreiche, der im allgemeinen nur etwa 2μ breiten Hyphenzellen zeigen nach 4-6 Tagen Anschwellungen auf das Doppelte und mehr, die später zu derbwandigen Chlamydo-sporen werden. Ungefähr zur selben Zeit bildet sich ein mehr minder dichtes, feines Luftmyzel aus mannigfach

gewundenen dünnen Hyphen aus, das ziemlich dicht gestellte kurze, kammartige Seitenzweige treibt und Ektosporen bildet. In manchen älteren Kulturen stellt sich reichlich oidienartiger Zerfall des Myzels ein. Ebenso wie bei der später zu erwähnenden Trichophyton kommt es auch hier zur Bildung einer eigenartigen Fruchtform, welche man als Spindelsporen bezeichnet, indem sich Luft oder gewöhnliche Hyphen durch Anschwellung unter starker Körnelung des Plasmas und Ausbildung einer dicken geschichteten Membran zuerst vergrößern, dann im Innern Scheidewände ausbilden. Ältere Kulturen werden bis mehrere Zentimeter große weiße, samtartige Scheiben auf dem Nährboden, die eine sanfte ziemlich regelmäßige radiäre Faltung zeigen (Fig. 6). Varietäten zeichnen sich durch stärkere Ausbildung von Luftmyzel aus, wodurch die Oberfläche statt samtartig flaumig wird, ferner durch mannigfache Farbentöne und die Bildung der Falten.

Die auf Trichophytie zurückzuführenden Dermatomykosen sind klinisch sowohl nach dem Sitze (Haar, Bart, Nagelflechte) als auch nach dem Grade der Ausbildung verschieden.

Es erkrankt dabei sowohl die Haut als die Haare; in den Läsionen findet man hauptsächlich Myzelien und große Sporen von 5—7 μ Durchmesser.

Als künstliche Nährböden eignen sich fast alle früher angegebenen, doch bedürfen die Trichophytiepilze keines hohen Eiweißgehaltes, wie die des Favus. Bei Zimmertemperatur ist das Wachstum fast immer so gut wie bei 30°, Gelatine wird regelmäßig verflüssigt und die nach den zahlreichen Varietäten verschieden namentlich an der Unterseite die Farbe, die auch in die verflüssigte Gelatine übergeht. Die Umrandung der Kulturscheibe wie auch ihre stets höckerige Faltung wechselt. Die Keimung der Sporen läßt sich leicht verfolgen, ebenso das Auswachsen zu Myzelien, die reichlich Lufthyphen bilden, an denen es ähnlich wie bei Mikrosporon zur Bildung von kleinen runden Ektosporen an kurzen seitlichen Stielen kommt. Die Bildung von Chlamydosporen ist meist geringer als bei Mikrosporon, oidienartiger Zerfall, der in den natürlichen Krankheitsherden zur Bildung reichlicher großer Sporen führt, ist in den Kulturen jedenfalls nicht oft zu sehen; hingegen finden sich häufig Spindelsporen.

Die Zahl der besonders durch Sabouraud beschriebenen „Arten“ ist sehr groß; inwiefern ihnen die Ausbildung besonderer Krankheitsformen zukommt, ist Gegenstand der Spezialforschung.

Sehr wichtig ist, daß Trichophytieerkrankungen bei Tieren häufig sind, wahrscheinlich bei allen Haustieren vorkommen und gelegentlich unter Rindern und Pferden große Ausbreitung erlangen. Da der Pilz sich ähnlich wie Favus je nach der Tierart verschieden verhält und vom Tiere auf den Menschen übergeht, erklärt sich leicht die große Mannigfaltigkeit der bei der menschlichen Erkrankung gefundenen Pilze.

Pityriasis versicolor.

Der bei dieser Hautkrankheit gefundene Pilz, *Microsporon furfur*, dringt niemals in tiefere Lagen der Haut oder Haare ein und verändert nur die obersten Partien der Haut, besonders häufig die der

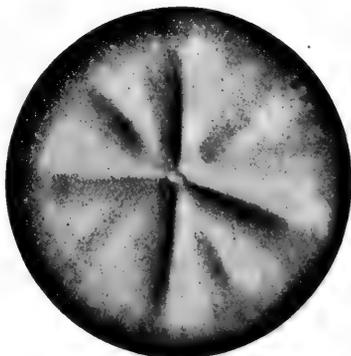


Fig. 6. *Microsporon Audouini-Sabouraud*. Original-Photogramm von Sabouraud.

Brust, fast nie die des Gesichtes oder der Hände und Füße. Die Krankheit charakterisiert sich durch milchkaffeeartige oder rötliche, kaum erhebene Flecken mit feiner Schuppenbildung, die sich leicht abkratzen lassen. Sie ist häufig und befällt besonders Personen mit zarter Haut und ist zwar sehr verbreitet, aber scheint wenig ansteckend zu sein.

Der Pilz findet sich in den Hautschuppen in Form abenteuerlich gewundener, dicker Hyphenstücke und sehr zahlreicher runder, mitunter auch unregelmäßiger, verhältnismäßig großer (5—7 μ) Sporen.

Die Züchtung des Pilzes, welche zuerst Spietschka auf Harnagar gelungen ist, ist schwierig.

Als Erreger einer anderen Saprophytie der Haut, des Erythrasma, wird das *Microsporon minutissimum* angesehen.

Ebenfalls zu den Dermatomykosen zu rechnen ist die als Piedra (*Tinea nodosa*) zuerst in Kolumbien beobachtete Trichosporie, erzeugt durch *Trichosporon giganteum*, welches kleine, sehr harte Knoten im Verlaufe von Haaren erzeugt, wobei man in den Läsionen wenig Myzel, aber sehr große (12—15 μ) Sporen findet. Auch hier sind Varietäten von verschiedenen Fundorten der Krankheit beschrieben.

Noch nicht genau einordnen lassen sich die namentlich von Frankreich aus beschriebenen Sporotrichumpilze, als Erreger einer in wechselnden Formen auftretenden Krankheit, deren Ähnlichkeit sowohl mit tuberkulösen, alsluetischen Prozessen und auch bakteriellen Eiterungen hervorgehoben wird. Es kann sich um gummöse wie um ulzerative Prozesse handeln, auch um Abszesse und Lymphangitis mit schleimigem Eiter. Insbesondere aus Eiter lassen sich die als *Sporotrichum* (in mehreren Arten) bezeichneten Parasiten züchten und werden (Gougerot) als fadenförmige septierte Fäden beschrieben mit seitlich und endständig, einzeln oder in Büscheln auftretenden eiförmigen Sporen. Im Eiter der Läsionen sind sie sehr spärlich, die Diagnose ist hauptsächlich durch Kultur (z. B. Sabouraudsches Agar) zu erbringen. Das Serum der Patienten gibt mit Kulturen Komplementfixation. Die Krankheitszustände reagieren leicht auf Jod.

Die Erreger der Soorerkrankungen.

Soorerkrankungen finden sich weitverbreitet bei Säuglingen auf der Schleimhaut der Mundhöhle, seltener von durch andere Krankheiten (Diabetes) herabgekommenen Erwachsenen und in der Vagina von Frauen; sekundär kann er in die tieferen Atemwege, die Nasenhöhle, die Speiseröhre absteigen. Er ist durch Wucherungen eines Pilzes veranlaßt, die als weiße Häutchen der meist katarrhalisch veränderten Schleimhaut aufliegen und nach Entfernung in derselben erodierte Stellen zurücklassen. Ihre Größe schwankt von eben sichtbaren Pünktchen bis zu ausgedehnten, membranartigen Ausbreitungen. Sie bestehen mikroskopisch aus Epithelzellen, Eiterkörperchen und roten Blutkörperchen und den Zellen und Hyphen des Soorpilzes, die durch das Pflasterepithel manchmal bis ins submuköse Gewebe und selbst in Blutgefäße eindringen.

Die Formen des Pilzes sowohl in den Krankheitsherden wie in Kulturen sind verschieden. Die Soorfäden sind typische Myzelien mit geschichteter Membran, körnigem Plasma mit Vakuolen und Tröpfchen. Die Soorzellen ähneln durchaus Hefezellen, oft stark vakuolisiert, mit typischer Sprossung.

Die Züchtung des Pilzes gelingt leicht; er verträgt sowohl alkalische als auch saure Nährböden, am einfachsten verwendet man Würze oder gewöhnliche Gelatine. Wesentlich ist bei der großen Empfindlichkeit des Soors gegen alle Desinfektionsmittel, daß man zur Anlage der Kulturen nur unbehandelte Fälle verwendet; auch daß man die Übertragung in Gelatine möglichst rasch der Entnahme des Materials anschließt. Auf gewöhnlicher Gelatine erscheinen die Kolonien weiß, auf Würze gelatine gelbrötlich, ähneln durchaus grobgranulierten Hefekolonien und bestehen größtenteils aus Sproßzellen. Wird die Gelatine erweicht,

was auf Würzelgelatine rasch, auf gewöhnlicher langsamer erfolgt, so können sich Hyphenfäden bilden, die ihrerseits wieder Haufen von Hefezellen entstehen lassen. Tiefe Kolonien haben in der Regel durch solche Hyphen ein moosartig strahliges Aussehen. Charakteristisch ist das Aussehen im Gelatine-, auch Agarstich, wo vom Stichkanal aus allseits feine Ausläufer ausgehen (s. Fig. 8); kommen im Stich einzelne Kolonien zur Entwicklung, so sind diese rund, feinstrahlig. Zucker werden zum größten Teile, das Wachstum gut unterstützend, verbrannt, nur Trauben- und Malzzucker werden schwach vergoren. In flüssigen Nährböden wachsen verschiedene Stämme nicht gleich, meist als weiße, graue oder gelbliche Flocken am Boden oder auch als Kahmhaut.

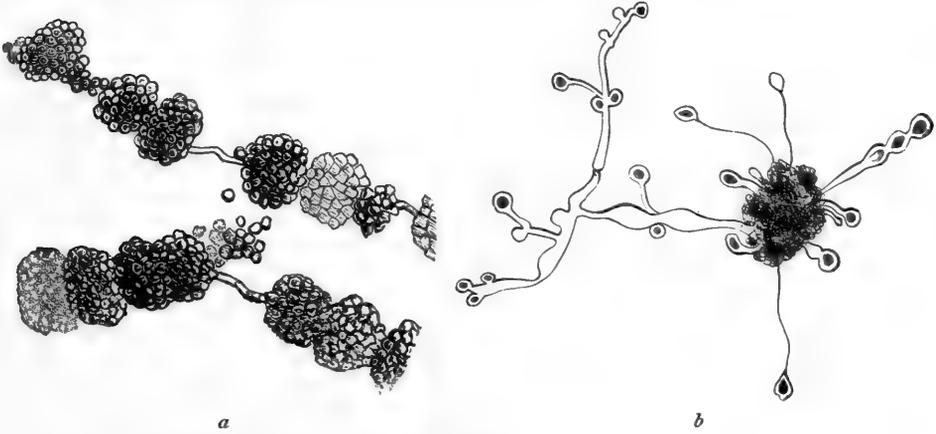


Fig. 7. *a* Soorpilz (verfl.) in weicher Gelatine. Zeiss, A, Ok. 4. *b* Soor (verfl. Variet.), Chlamydosporenbildung. Zeiss, Apochr. 8, Ok. 4.

Für die systematische Stellung des Pilzes ist der Befund von Brebeck und Fischer von Wichtigkeit, wonach seine Hefezellen unter Umständen, die sich leider bisher nicht willkürlich erzeugen lassen, vier endogene Sporen (Askosporen) bilden. Er würde sich dadurch den Hefen anschließen, womit auch das sonstige Verhalten gut übereinstimmen würde (Monilia).

Wie alle pathogenen Pilze neigt auch der Soor zur Bildung von Varietäten. Die Erzeugung von Soor mit Reinkulturen bei gesunden Tieren ist jedenfalls äußerst schwierig; bei hungernden oder geschwächten Tieren (jungen Tauben, die auch spontan vom Soor des Kropfes befallen werden) gelingt sie besser. Subkutane Verimpfung mit größeren Dosen erzeugt bei allen Tieren Abszesse, intravenöse können bei Kaninchen zur Allgemeininfektion und zum Tode mit Ausbildung zahlreicher Herde, besonders in den Nieren, führen.

Hefepilze als Krankheitserreger (Blastomykosen).

Der Soorpilz bietet einen Übergang zu den als Hefen bezeichneten Organismen, die in wenigen genau untersuchten Fällen beim Menschen als Erreger von krankhaften Prozessen angeschuldigt werden konnten. Es handelte sich dabei meist um Hautblastomykose, in Form oberflächlicher oder tiefer geschwulstartiger Bildungen, die abszedierten und ulzerierten und wo im Eiter in mehr minder großer Menge anscheinend echte Hefen gefunden und daraus gezüchtet wurden. Auch Erkrankungen des Zentralnervensystems und der inneren Organe ergaben in seltenen Fällen züchtbare Hefen, z. T. mit pathogenen Wirkungen im Meer-schweinchenversuche als wahrscheinliche Erreger.

Normalerweise sind Hefen im Darmkanal ein gewöhnlicher, auf den Schleimhäuten ein häufiger Befund; nicht unwahrscheinlich ist, daß sie gelegentlich zu stärkerer Wucherung kommen und z. B. im weiblichen Genitale zu Schleimhautkatarrhen Veranlassung geben, von da aus sich dann auch weiter, selbst in inneren Organen, verbreiten können. Inwieweit dafür eine Schwächung des Organismus

durch andere, zum Teil infektiöse Erkrankungen verantwortlich zu machen ist, die erst die Grundlage für die Möglichkeit der Hefewucherung abgeben, ist schwer zu entscheiden; groß ist die primäre Bedeutung der Hefen als Krankheitserreger jedenfalls nicht. Im Anschlusse daran, sei aber erwähnt, daß umgekehrt auch Pilzkrankheiten Veranlassung zum Entstehen bakterieller Infektionen geben können, was namentlich für den Soor gilt, dessen Läsionen eine Eintrittspforte für verschiedene Bakterien werden können.

Insbesondere durch italienische Autoren ist eine ursächliche Bedeutung der Hefen für die Entstehung von Geschwülsten in Anspruch genommen worden und tatsächlich sind solche in manchen Fällen von meist ulzerierten Karzinomen aufgefunden und gezüchtet worden. Auch im Tierversuche können sich gelegentlich geschwulstartige Bildungen mit reichlichem Hefeinhalt, öfter mit Neigung zur Verkalkung bilden. Eine besondere Bedeutung haben die Versuche bisher nicht erlangt.

In sich mehrenden Fällen von lupusähnlichen Hauterkrankungen, die besonders in Amerika beobachtet wurden (Gilchrist'sche Krankheit) wurden hefeähnliche Organismen gefunden und gezüchtet, die einen Übergang zu den Oidienpilzen bilden sollen und als Oidiomykosen bezeichnet wurden.

Bemerkungen über Immunität und serologische Reaktionen bei Pilz- und Hefeerkrankungen. Da in vielen Fällen die ätiologische Bedeutung dieser Organismen nicht unbezweifelt ist, mußte es wertvoll erscheinen, sie durch den Nachweis von spezifischen Veränderungen im Serum der Erkrankten zu stützen. Andererseits erschienen serologische (biologische) Reaktionen als geeignet, Fragen der Zusammengehörigkeit oder Trennung von Pilzen zu entscheiden, die nach botanischen Merkmalen nicht zu lösen waren.

Positive Befunde über Reaktionen von Krankenblut mit den Erregern von Mykosen liegen vor. So soll das Serum Soorkranker, wenn auch nur schwach, Soorzellen agglutinieren (1:20—50) und damit Komplementbindung ergeben. Daß die Reaktion nicht hochgradig spezifisch ist, geht aber daraus hervor, daß der gleichen Reaktion auch Sporotrichososporen unterliegen. Bloch fand bei Infektion von Tieren mit Trichophytiepilzen, daß eine einmalige Krankheit an einer Stelle der Haut, die ganze Haut immun macht, daß aber die erlangte Immunität sich nicht nur gegen bestimmte, sondern gegen alle Trichophytieerreger richtet. Gute Resultate werden von der Agglutination der Sporotrichumsporen berichtet, die selbst mit Verdünnungen über 1:1000 reagieren, aber nur quantitativ spezifisch sind, was in noch viel höherem Grade von der Komplementbindung gilt. Hier, wie auch bei Trichophytien wurden allergische Erscheinungen beobachtet, die in Gestalt von Hautreaktionen nach kutaner Impfung oder Injektion von Erregerkulturen auftreten und auch therapeutische Wirkungen zeigen.



Fig. 8. Soor auf Gelatine.

Literatur.

- Siehe das bereits angeführte Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann, Bd. V.
 Baumgarten, Lehrbuch der pathologischen Mykologie, 2 Bände. Braunschweig, H. Bruhn.
 Sabouraud, Les trichophyties humaines. Paris 1904.
 Kehler, Über den Soorpilz. Heidelberg 1886.
 Bloch, Die Lehre von den Dermatomykosen. Arch. f. Dermat. u. Syphilis 1908, Bd. XCIII, Nr. 1 u. 2.
 Buschke, Über Hefemykosen. Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge 1898, Nr. 218.
 Ders., Blastomykose. (Bibliotheca medica.) Stuttgart 1905, Nägele.
 Maffucci u. Sirleo, Zeitschrift für Hygiene 1898, Bd. XXVII (Hefen bei Geschwülsten).

Allgemeine Morphologie und Physiologie der Protozoen.

Von

Professor Dr. **Max Hartmann**,
Berlin-Dahlem.

Mit 50 Figuren im Text.

Einleitung.

Die Protozoen sind wie die Bakterien einzellige Organismen. Während jedoch letztere die einfachst organisierten Zellen darstellen, die wir kennen (deren echte Zellnatur sogar vielfach in Zweifel gezogen wird, da bisher Kerne noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen sind), weist die ungeheuer mannigfaltige Gruppe der Protozoen zum Teil die höchstorganisierten Zellen auf, die sich in der Natur finden, ja sie enthält Formen, auf die der Zellbegriff zum mindesten in der altgewohnten Fassung als Elementarorganismus nicht anwendbar ist. So gibt es Protozoen, die einen erstaunlich komplizierten Bau mit Differenzierung einzelner Zellbestandteile (oft umgewandelter Kerne) zu verschiedenen physiologischen Leistungen aufweisen. Diese Differenzierungen der Protozoenzelle nennt man Organellen im Gegensatz zu den aus ganzen Zellkomplexen bestehenden Organen der höheren Tiere. Ferner gibt es Protozoen, die nicht wie eine einfache Zelle, stets nur ein Elementarindividuum repräsentieren, das sich nur durch Zweiteilung vermehren kann, sondern die infolge von Vielkernigkeit die Potenz zu einer großen Anzahl von Individuen enthalten, indem sie entsprechend der Kernzahl mit einem Schlage in eine Menge neuer Individuen zerfallen. Im Gegensatz zu den einkernigen, einwertigen Formen sind sie vielwertig, polyenergig und entsprechen einem Mehrfachen einer einwertigen, monoenergiden Elementarzelle.

Als weitere Komplikation kommt noch hinzu, daß ein und dieselbe Protozoenart unter verschiedenen Außenbedingungen total verschiedene Formen annehmen und daß eine konstante, so erblich fixierte Folge von Formen sich zu einem regelmäßigen Entwicklungszyklus mit Ausbildung einer Geschlechtsgeneration und einer oder mehreren ungeschlechtlichen sich zusammenschließen kann. Die Feststellung des Entwicklungszyklusses, der meist streng an einen bestimmten Wechsel äußerer Bedingungen geknüpft ist, ist für die Erforschung der Protozoen, speziell der pathogenen Formen das erste Postulat und erst auf dieser Grundlage ist es möglich, die Physiologie

und sonstige Biologie zu verstehen. Entsprechend diesen drei Umständen, der Komplikation der Zellorganisation, der der Entwicklung, sowie der weitgehenden Anpassung muß die Protozoenforschung vielfach ganz andere Wege gehen wie die Bakteriologie und eine Übertragung der von den Bakterien her gewonnenen Auffassungen und Methoden auf die Protozoologie haben meist nicht zu dem erstrebten Ziele geführt. So spielt die Reinkultur, die Grundlage der gesamten wissenschaftlichen Bakteriologie, bei den Protozoen eine geringe Rolle. Infolge des komplizierten Baues und der verwickelteren Nahrungsverhältnisse ist eine Reinkultur von Protozoen nur in ganz wenigen Fällen möglich und selbst da, wo sie gelungen ist (z. B. Trypanosomen) hat sie keine so wesentliche Förderung der Biologie derselben gebracht, weil eben die Reinkultur nur eng begrenzte Bedingungen bietet und in der Natur gerade die für den Mediziner wichtigen biologischen Verhältnisse in auffallendem Maße von wechselnden äußeren und inneren, im Parasiten selbst liegenden Bedingungen abhängig sind.

1. Die Grundsubstanz der Protozoenzelle, Protoplasma und Kern.

Wie alle Zellen bestehen auch die Protozoen aus den zwei wichtigen Bestandteilen, dem Protoplasma und Kern. An diesen beiden Teilen und den von ihnen gebildeten Organellen spielt sich das gesamte Leben der Protozoen ab.

a) **Protoplasma.** Das Protoplasma ist ein kompliziertes Gemisch von kolloidalen Flüssigkeiten, worunter Eiweißverbindungen als die für das Leben wichtigsten gelten. Daneben wird neuerdings vielfach noch den sogenannten Lipoiden eine große vitale Rolle zugeschrieben. Eine chemische und mikrochemische Analyse der die Protozoenzelle aufbauenden Substanzen ist bisher nur im allergeringsten Maße durchführbar gewesen. So sind bisher nur wenige Formen wie das in der Schwimmblase eines Fisches (*Gadus*) in ungeheueren Massen vorkommendes Coccid, *Eimeria gadi* einer chemischen Analyse zugänglich gewesen.

Außer der Grundsubstanz finden sich im Protoplasma die mannigfaltigsten Stoffwechselprodukte und Reservestoffe, meist in Form von Bläschen, Tröpfchen und Vakuolen.

Das Protoplasma besitzt als ein Gemisch verschiedener Kolloide einen flüssigen oder zähflüssigen Aggregatzustand. Gerade das Studium der Protozoenzellen, speziell der nackten Amöben, hat die besten Beweise für den flüssigen Aggregatzustand des Zellplasmas überhaupt erbracht. So nimmt eine nackte Amöbenzelle im Ruhezustand die Form eines kugeligen Tropfens an und abgetrennte Protoplasteile von Amöben usw. kugeln sich wiederum ab. Auch die flüssigen Inhaltsbestandteile, wie die Vakuolen, weisen Tropfengestalt auf und nehmen bei Zerteilung gleichfalls wieder Tropfenform an. Ferner sind die Vakuolen, Granula usw. in dem Innern des Zelleibes in so hohem Maße verschiebbar, wie dies nur bei einer flüssigen Konsistenz des Mediums denkbar ist. Die schlagendsten Beweise für die flüssige Natur liefern die später zu besprechenden Bewegungserscheinungen.

Am Protozoenplasma läßt sich vielfach besonders deutlich eine wabige Struktur erkennen (Fig. 1). Dieselbe ist bedingt durch die schaumartige Durchmischung zweier Flüssigkeiten von verschiedener

physikalischer Beschaffenheit. Sehr viele Protozoen (Infusorien) zeigen auch einen deutlichen sogenannten Alveolarsaum (Fig. 1 *alv*), das ist eine parallele Lagerung der Waben senkrecht zur Oberfläche, sei dieselbe die Körperoberfläche oder eine innere um eine größere Vakuole, eine Erscheinung, die durch das Gesetz der geringsten Oberfläche bei Flüssigkeiten bedingt ist. Die Protozoen zeigen weiterhin, daß die wabige Struktur nicht eine allgemeine Struktur der lebendigen Substanz sein kann, da vielfach auch homogene oder körnige Zellen und Zellteile zur Beobachtung kommen. Besonders bei vielen Amöben

ist die äußere zähflüssige Plasmanschicht, die gegenüber dem inneren flüssigeren, meist körnchen- und vakuolenreicheren Entoplasma als Ektoplasma bezeichnet wird, vollkommen homogen (Fig. 2). Ekto- und Entoplasma sind jedoch keine verschiedenen Substanzen, was daraus erhellt, daß letzteres z. B. bei der Bewegung unter dem Einflusse des verdichtenden Außenmediums in ersteres umgewandelt wird und umgekehrt.

b) **Kern und Kernteilung.** Der zweite unerläßliche Bestandteil jedes Protozoen ist der Kern; derselbe ist entweder in der Einzahl vorhanden (monoenergide Zelle) oder in der Mehrzahl (polyenergide Zelle).

Die frühere Annahme von dem Vorkommen kernloser Protozoen (Moneren Haeckels) ist durch die neueren Untersuchungen widerlegt.

Der Aggregatzustand des Kernes ist, wie der des Plasmas, ein flüssiger; dementsprechend die Form der Kerne

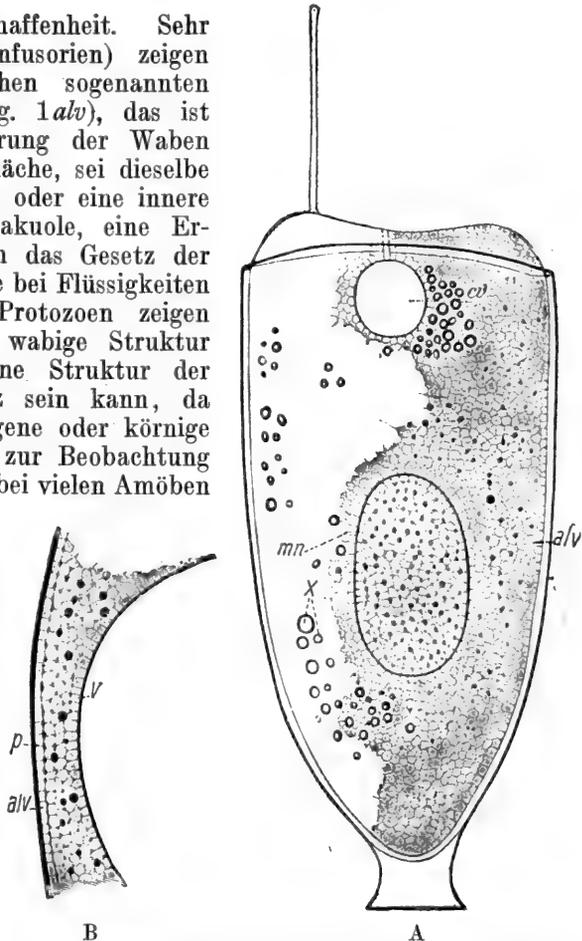


Fig. 1. Schaumstruktur des Protoplasmas. A Acinete, Wabenstruktur nur im Kern (*mn*) und einem Teil des Protoplasmas eingezeichnet, B Teil einer Vorticellide; *alv* Alveolarsaum, *p* Pellicula, *v* Vakuole. Nach Bütschli 1892.

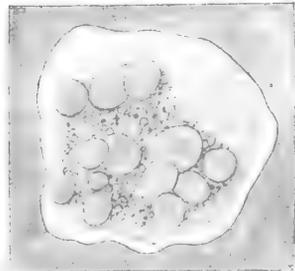


Fig. 2. *Entamoeba histolytica* Schaudinn em. Hartmann. Menschliche Dysenterieamöbe mit deutlicher Sonderung in Ekto- u. Entoplasma. Vergr. ca. 1300. Nach Hartmann 1911.

meist kugelig. In chemischer Hinsicht sind wir über die Natur der Kerne nur sehr ungenügend unterrichtet. Gewöhnlich hält man, wie bei sonstigen Zellen, Nukleoproteide, Phosphor- und Nukleinsäure enthaltende Eiweißverbindungen, die vielfach mit der mit gewissen basischen Farbstoffen stark färbbaren Substanz der Kerne, dem sog. Chromatin, identifiziert werden, für den wichtigsten, spezifischen Kernstoff. Doch sei erwähnt, daß z. B. bei dem Coccid *Eimeria gadi*, einer der wenigen Formen, bei denen eine chemische Analyse vorliegt, überhaupt keine Nukleoproteide nachgewiesen wurden. Auch die verschiedene Färbbarkeit einzelner Kernbestandteile liefert keine sicheren Kriterien für die stoffliche Charakterisierung der Kernelemente*). Bei der jetzigen Unsicherheit der mikrochemischen und färberischen Methoden kann allein eine morphologische und vor allem eine morphogenetische (besonders die Kernteilung ausnutzende) Analyse der Kerne zu einer allgemein biologischen, begrifflichen Erfassung der Kernverhältnisse führen.

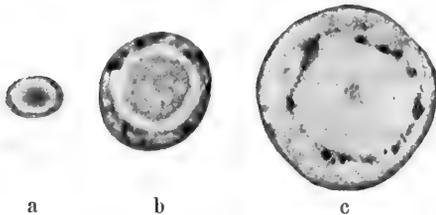


Fig. 3. Kerne von *Entamoeba blattae* in verschiedenen Entwicklungs- (Wachstumsstadien) der Amöbe, die Umwandlung von einem einfachen Caryosomkern (a) durch zyklischen Abbau des Caryosoms (b) in einen alveolär gebauten Kern (c) zeigend. Vergr. ca. 1950. Nach Hartmann 1913.

Der Kern der meisten Protozoen ist ein bläschenförmiges Gebilde; im einfachsten Falle ist alles Chromatin und Plastin (Nukleolarsubstanz) in einem einheitlichen, stark färbbaren kugeligen Körper vereinigt, der Caryosom genannt wird, und vom Protoplasma nur durch eine helle strukturlose Zone, die Kernsaftzone getrennt ist (Fig. 3a).



Fig. 4. Sog. massiger Kern von *Entodinium spec.* Vergr. ca. 1950. Aus Hartmannu. Schilling 1917.

An dem Caryosom spielen sich im Laufe des Lebens komplizierte zyklische Veränderungen ab, die morphologisch in periodischer Abgabe und Wiederaufspeicherung seiner Komponenten zutage treten können. Dieselben gehen bei manchen (schon komplizierteren) Kernformen soweit, daß vom Caryosom oft nur noch ein zentrales Körnchen übrig bleibt, das, wie seine Rolle bei der Kernteilung zeigt, als Centriol anzusprechen ist (Fig. 3). Dadurch, daß bei größeren Kernformen die vom Caryosom ringsum abgetrennten Chromatinelemente dauernd in der Kernsaftzone bleiben, entsteht ein sogenannter Außenkern, wobei im Kernsaft durch Ausfällung ein achromatisches Wabenwerk, das sogenannte Liningerüst, zustandekommt, in dessen Knotenpunkten die Chromatinkörner des Außenkernes eingelagert sind (Fig. 3c). Bei den meisten Protozoen ist dauernd ein Außenkern vorhanden. Oft finden sich in demselben auch größere kugelige Ansammlungen von chromatischer

*) Außer dem Chromatin unterscheidet man im Kern nach seinem färberischen Verhalten noch das sogenannte Plastin, das vorwiegend als kugelige Ansammlungen (Nukleolen) sich im Kern findet, und durch seine Affinität zu sauren Farbstoffen ausgezeichnet ist; ferner das achromatische Linin oder Kerngerüst, das jedoch bei Protozoenkernen häufig fehlt.

und Nukleolarkernsubstanz, also echte Nukleolen. Dadurch, daß das Chromatin sich ziemlich gleichmäßig in dem Liningerüst verteilt und ein zentrales Caryosom nicht mehr zu beobachten ist, entstehen die sogenannten massigen Kerne (Fig. 4).

Ebenso mannigfaltig wie der Bau ist auch die Teilung der Kerne; es finden sich die verschiedenartigsten Übergänge (speziell bei bläschenförmigen Kernen) von einer scheinbaren amitotischen Durchschnürung bis zu hoch ausgebildeten Mitosen. In fast allen Fällen lassen sich bei der Kernteilung zwei Komponenten unterscheiden, eine generative Komponente, die den Chromosomen in der Metazoenmitose entspricht und eine lokomotorische Komponente, meist in Form einer Zentralspindel mit oder ohne deutliche Zentren (Nukleocentrosome,

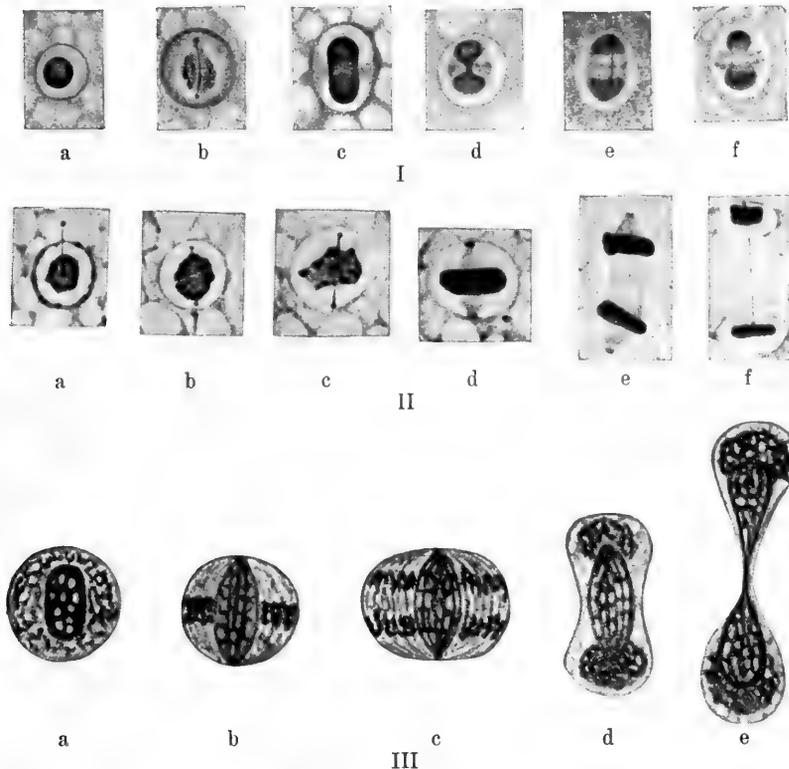


Fig. 5. Centronuclei mit caryosomalen lokomotorischen Komponenten (Caryosomekerne) und ihre Teilung.

I. *Vahlkampfa magna* Jollos, II. *Spongonomas uvella* Stein, III. *Chlamydothryx stercorea* Cienk.

I. Vergr. ca. 1950 nach Jollos 1917, II. Vergr. ca. 3700 nach Hartmann und Chagas, III. Vergr. ca. 1950 nach Schaudinn 1911.

Polkappen oder Centriolen) an den Polen. Diese Zentren resp. die lokomotorische Komponente gehen meist aus dem Caryosom hervor, während die generative Komponente (Chromosomen) häufig im Außenkern, manchmal aber auch im Binnenkörper lokalisiert ist (Fig. 5). Nur solche zentrale Binnenkörper, welche die lokomotorische Komponente bei der Kernteilung liefern, sind Caryosome (Caryosomekerne), andernfalls sind es Nukleolen, die bei der Kernteilung

häufig ausgestoßen werden. Derartige scheinbare Caryosomkerne sind in der Weise zu verstehen, daß die lokomotorische Komponente (Centriol) sich von dem ursprünglichen Caryosom abgetrennt hat (Pseudocaryosomkerne, Fig. 6). Alle Kerne mit internukleärer

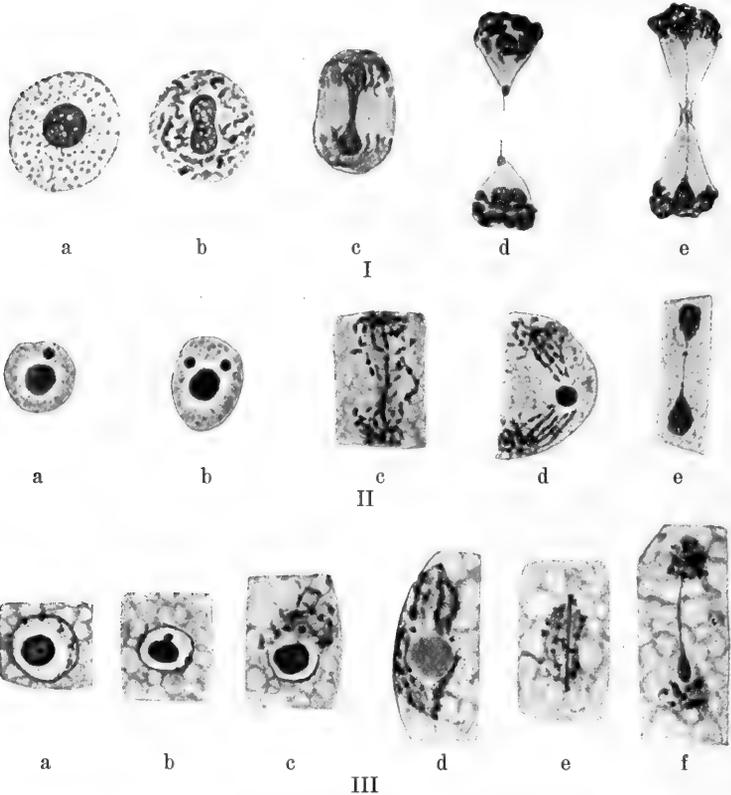


Fig. 6. Centronuclei von Coccidien mit teilweise extracaryosomalen Centren (Pseudocaryosomkerne) und ihre Teilung.

I. *Eimeria schubergi* Schaud. Caryosom als lokomotorische Komponente. II. *Adeleazonula* Moroff, lokomotorische Komponente neben dem Binnenkörper im Außenkern; III. *Haemogregarina lutzii* Hartm. und Chagas Auswandern des Teilungszentrums aus dem Caryosom.

I. Vergr. ca. 2500 nach Schaudinn 1900, II. Vergr. ca. 1500 nach Moroff 1906. III. Vergr. ca. 1950 nach Hartmann und Chagas 1910. Aus Hartmann 1911,

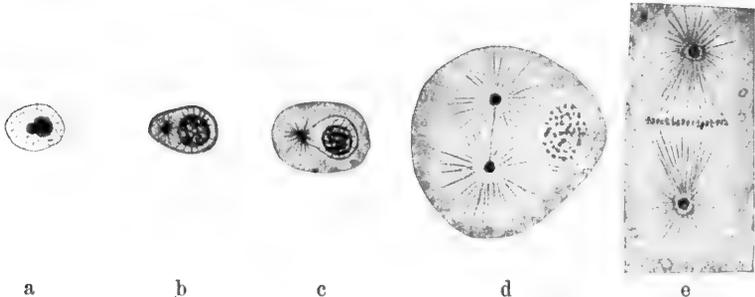


Fig. 7. Kernteilung (d und e) und Entstehung des Zentralkernes aus dem Caryosom (a—c) bei der Heliozoee *Acanthocystis aculeata* Hertwig et Lesser. Nach Schaudinn 1896 (a, b) und Keyßelitz 1908 (c—e).

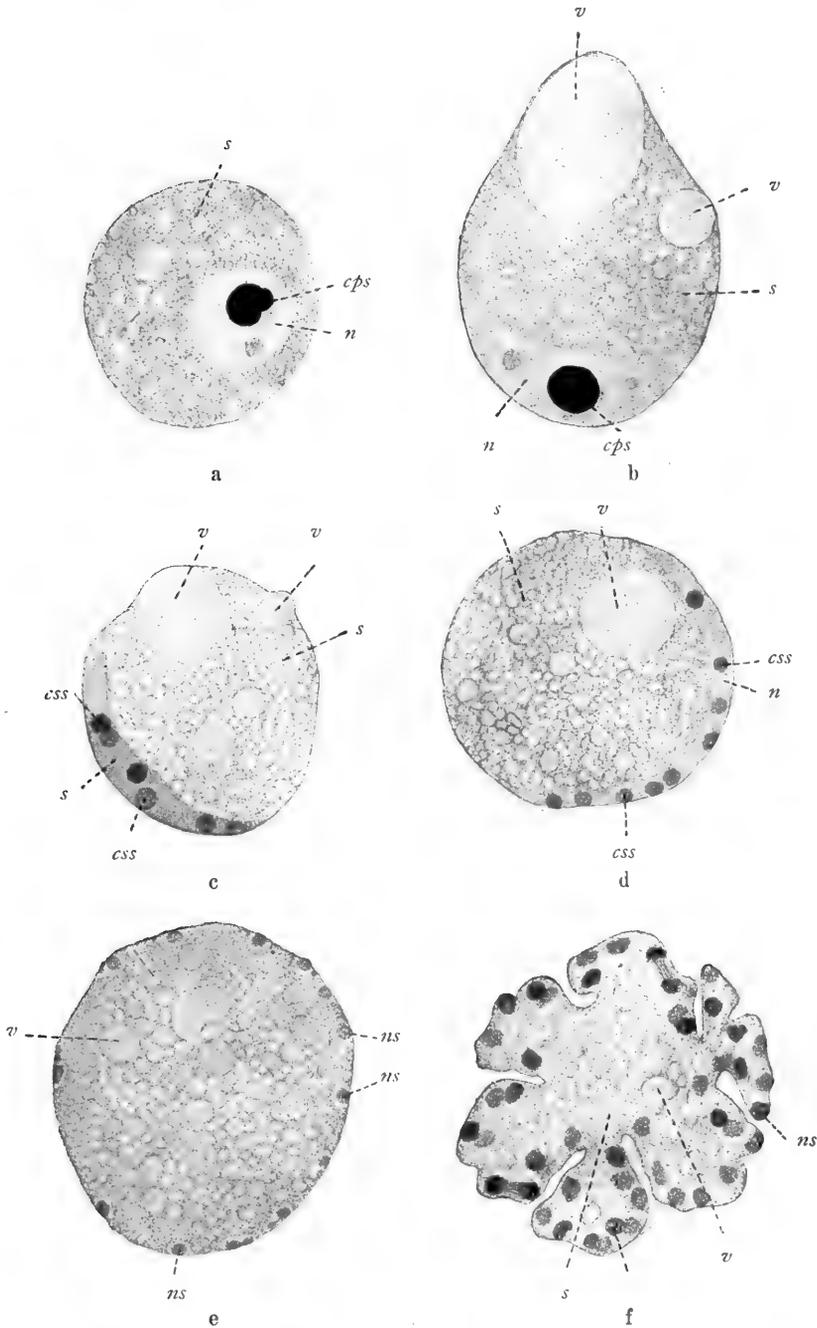


Fig. 8. Polyenergie Kernbildung und multiple Teilung desselben bei der Schizogonie von *Orcheocystitis lacertae* Trinci. a Schizont mit monoenergidem Kern, b—d Bildung der Sekundärkerne (Caryosome) im Primärkern, e und f Aufteilung des polenergidem Primärkerns in monoenergide Sekundärkerne. cps Primärcaryosom, css Sekundärcaryosom, n Kern (Primär-), ns Sekundärkern, s Plasma, v Vakuole. Vergr. ca. 930. Nach Trinci 1916.

lokomotorischer Komponente nennt man Centronuclei; sie teilen sich durch primitive Mitose (sogenannte Promitose) seltener typische Mitose. Eine echte Amitose scheint nicht vorzukommen. In den wenigen Fällen, wo bei Protozoen echte Centrosome im Plasma auftreten (Heliozoen), nehmen auch diese ihren Ursprung aus dem Kern, und zwar vom Caryosom (Fig. 7).

Wie es polyenergide Zellen gibt, so sind nun neuerdings auch polyenergide Kerne (Polycaryen) nachgewiesen worden. Es sind das vielwertige Kerne, die dadurch entstehen, daß einfache bläschenförmige Kerne (Caryosomkerne, Monocaryen) sich fortgesetzt innerhalb derselben Kernsaftzone weiter teilen (Fig. 8). Sie können zu gewissen Zeiten einen scheinbar einheitlichen Kern vortäuschen, der in Wirklichkeit aber aus vielen (in einzelnen Fällen über 1000) Tochterkernen sich zusammensetzt. Seine vielwertige Natur kommt vor allem bei der Fortpflanzung klar zutage, indem die Einzelkerne ins Plasma überwandern (Radiolarien, Fig. 9) oder der polyenergide Kern simultan in seine Einzelemente zerfällt (Fig. 8). Auch dieser absonderliche, von der sonst im ganzen Tier- und Pflanzenreich herrschenden

Zweiteilung scheinbar ganz abweichende Kernvermehrungsmodus der multiplen Kernteilung ist, wie ersichtlich, nur eine Modifikation der gewöhnlichen Zweiteilung.

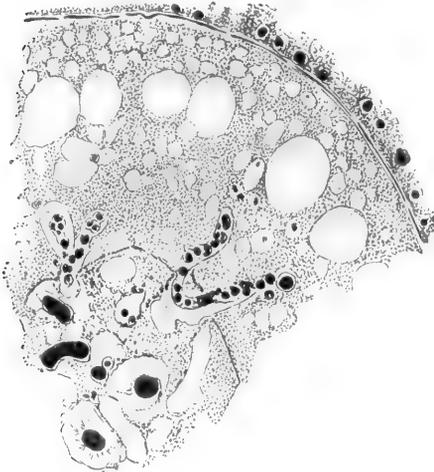


Fig. 9. Auswandern der Sekundärkerne aus dem polyenergidem Primärkern bei *Thalassiocolla nucleata*. Nach Huth aus Doflein u. Köhler 1913.



Fig. 10. *Chlamydothrys schaudinni*. Rhizopod mit sog. Chromidialnetz. Vergr. ca. 1950. Aus Hartmann u. Schilling 1917.

Als dritter Kernvermehrungsmodus wird eine Kernbildung aus sogenannten Chromidien angegeben. Als Chromidien werden chromatische Substanzen bezeichnet, die aus dem Kern ins Protoplasma übergetreten sind, in dem sie sich weiterhin vermehren können und in Form von Körnchen, Strängen, Brocken, Netze vorfinden (Fig. 10). Aus diesen Chromidien können dann einerseits Reservestoffe (Glykogen usw.) gebildet (vegetative oder somatische Chromidien) werden, andererseits sollen daraus Kerne entstehen können (generative Chromidien). In den wenigen Fällen, in denen eine derartige Kernbildung wirklich erwiesen scheint (Foraminiferen), ist sie wohl eher als die Aufteilung eines polyenergidem Kernes zu betrachten.

Wie es bei Metazoen verschieden differenzierte Zellen gibt,

so kommen bei Protozoen verschieden differenzierte Kerne vor. Am meisten bekannt sind die Verhältnisse bei den Infusorien, bei denen sich somatische Kerne (sogenannte Makronuklei) und generative oder Geschlechtskerne (Mikronuklei) finden. Ähnliche Verhältnisse, wenn auch nicht so konstant, werden auch bei anderen Protozoengruppen angetroffen. Eine Differenzierung anderer Art ist die in einen Hauptkern und einen mehr lokomotorischen Geißelkern (Kinetonukleus) bei der Flagellatengruppe der Binukleaten (Trypanosomen usw.) (Fig. 11). Auch die Basalkörper der Geißeln der Flagellaten sind wahrscheinlich als derartig rückgebildete (differenzierte) Kerne (lokomotorische Komponente aufzufassen. (Näheres darüber im Kap. Bewegung.)

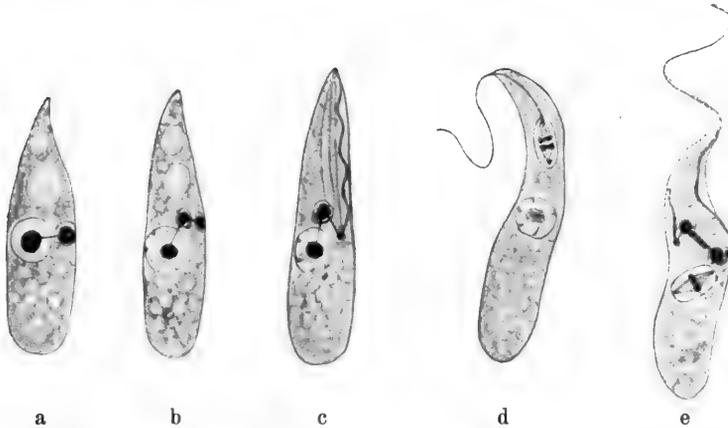


Fig. 11. Bildung des Geißelkernes und der Geißel von *Haemoproteus (?) noctuae*. a Bildung des Kinetonucleus, b und c Bildung des Basalkornes und der Geißel, d und e Teilung von Kinetonucleus und Hauptkern. Nach Schaudinn, Rosenbusch und Hartmann aus Hartmann 1911.

2. Gestalt und statische Organellen.

Entsprechend dem flüssigen Aggregatzustand des Protoplasmas nimmt eine nackte Protozoenzelle (viele Rhizopoden und Flagellaten) im ruhenden Zustand kugelförmige Gestalt an. Wenn ein Protozon daher dauernd eine andere, von der Kugelgestalt abweichende Form aufweist, so muß dieselbe durch irgendwelche äußere oder innere feste Elemente bedingt sein. Im einfachsten Falle, so bei vielen Flagellaten, geschieht dies durch die Erhärtung (Gelatinierung) einer dünneren oder dickeren Oberflächenhaut, die, wie gewisse Versuche es wahrscheinlich machen, auch bei den scheinbar ganz nackten, flüssigen Formen als ein mikroskopisch nicht sichtbares, jedoch physikalisch differentes Oberflächenhäutchen (Haptogenmembran) vorhanden ist. Diese gelatinierete sichtbare Membran wird als Pellicula bezeichnet. Sie ist ein sogenanntes euplasmatiches Organell, das wiederum in Protoplasma rückverwandelt werden kann. Am verbreitetsten sind die Pelliculabildungen bei Flagellaten und Infusorien, sowie bei den ausschließlich parasitischen Coccidien und Gregarinen. Außer diesen euplasmatichen formbestimmenden Organellen gibt es auch bei fast allen Gruppen der Protozoen sogenannte alloplasmatische Bildungen, Ausscheidungen des Protoplasmas, die in für die einzelnen

Arten charakteristischer Form und Zusammensetzung als Zellmembranen, Gehäuse, Schalen usw. (Fig. 10) dauernd sich finden*).

Zu derselben Kategorie von Organellen gehören auch die nur temporär auftretenden festen Cystenmembranen, die ökologisch vorwiegend dem Schutze gegen Austrocknen und andere ungünstige Lebensbedingungen, sowie bei Parasiten der Übertragung auf andere Wirte dienen (Fig. 12). Über die physiologischen Bedingungen der Cystenbildung wissen wir zurzeit so gut wie nichts. Es scheint, als ob neben Nahrungsmangel auch die Anhäufung von ungünstigen

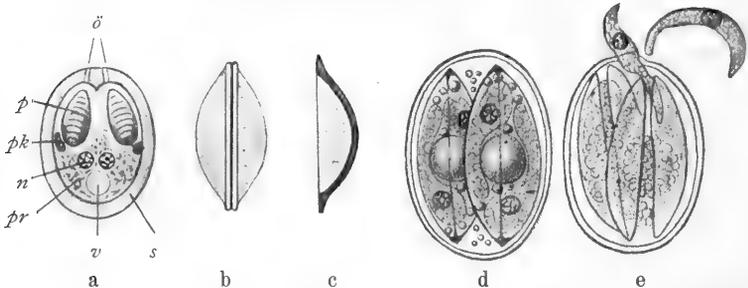


Fig. 12. Beispiele von Sporen (Cysten) a—c von *Myxobolus* spez. a Flächenansicht, *n* Kerne, δ Öffnung der Schale zum Austritt der Polfäden, *p* Polkapsel mit Polfäden, *pk* Polkapselkerne, *pr* Plasma (Amöboidkeim), *s* Schale, *v* jodophile Vakuole; b Kantenansicht der zweilappigen Schale, c optischer Längsschnitt durch eine Schalenhälfte. Nach Schröder 1911 aus Lang-Lühe. d und e von dem Coccid *Cyclospora caryolytica*. Vergr. ca. 1600. Nach Schaudinn 1902.

Stoffwechselprodukten der Protozoen selbst als auslösende Faktoren wirken. In vielen Fällen ist Cystenbildung an andere biologische Entwicklungsvorgänge, so vor allem an Befruchtungs- und Fortpflanzungsvorgänge gebunden. Cysten, die im Anschluß an eine meist multiple Fortpflanzung nach Befruchtung auftreten, werden in der Regel Sporen (Sporocysten) genannt. Die Morphologie der Cysten und Sporen ist systematisch von großer Wichtigkeit.

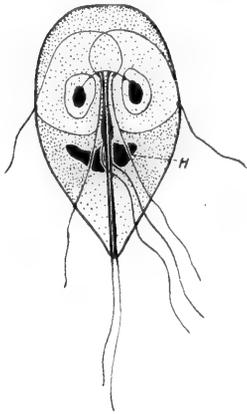


Fig. 13. *Lamblia intestinalis*. Flagellat mit kompliziertem, formbestimmendem Fibrillensystem. Nach Bensen.

Eine zweite Gruppe von statischen, formbedingenden Organellen sind innere Skelette, die dem flüssigen Körper nach Art der sogenannten Plateauschen Drahtfiguren eine besondere Form aufprägen. Auch hier kann man euplasmatische und alloplasmatische Skelette unterscheiden. Erstere sind im Gelzustand befindliche, feste elastische Fibrillen aus lebender Substanz, die wie die Pellicula und das Ektoplasma wieder eingeschmolzen, verflüssigt werden können. Hierher gehören speziell die elastischen Fibrillen im Körper ver-

*) Die Grenze zwischen euplasmatischen Pelliculabildungen und alloplasmatischen Zellmembranen ist keine scharfe, da allerhand Zwischenbildungen sich finden.

schiedener Flagellaten (speziell der Trichomonaden und Lamblien, Fig. 13), die wahrscheinlich vom Kern gebildet werden. Derartige Fibrillen können auch in der dann meist noch flüssigen Pellicula als Spiralband eingelagert sein (Beispiel *Euglena*). Bei vielen Infusorien und Gregarinen finden sich unterhalb der Pellicula im Ektoplasma komplizierte Fibrillensysteme, die in der Regel als Myoneme bezeichnet werden und denen meist eine kontraktile Funktion zugeschrieben wird (Fig. 14). Es handelt sich aber auch hier meist nur um feste elastische Elemente (Koltzoffsches Prinzip). Alloplasmatische Skelette und zwar meist aus Kieselsäure bestehend, finden sich bei Heliozoen und Radiolarien.

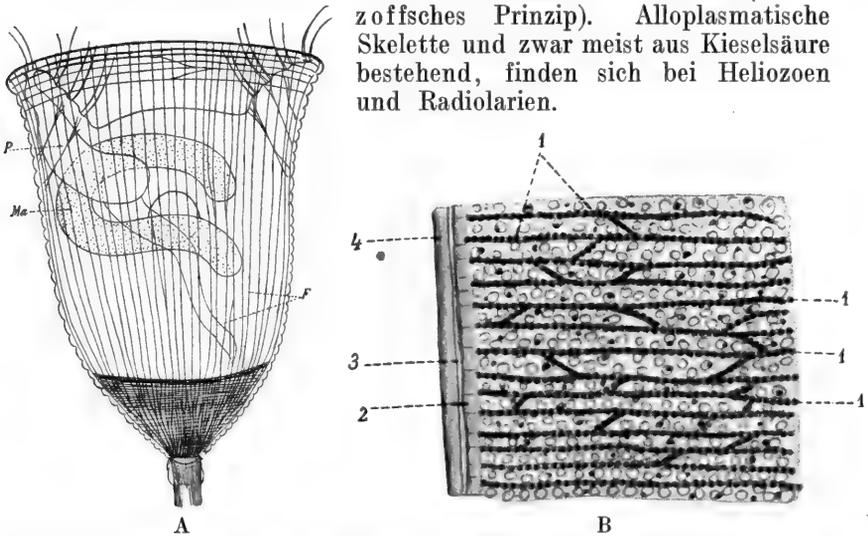


Fig. 14. Schematische Darstellung des Verlaufes der Myoneme. A *Campanella umbellaria* L. (Infusor), (F Längsfasern, Ma Macronucleus, P Periostomfasern) und bei B *Gregarina munieri* Schneid. (1 Myoneme, 2 sogenannter Sarcocyt, 3 Gallertschicht, 4 Cuticula). A nach Schröder 1906 aus Doflein, B Vergr. ca. 1800 nach Schewiakoff 1894 aus Lang.

3. Bewegungsorganellen und ihre Funktion.

In systematischer Hinsicht, besonders für die Abgrenzung der größeren Klassen sind die Bewegungsorganellen von großer Wichtigkeit. Man kann vier Gruppen von Bewegungsvorgängen bei den Protozoen unterscheiden, nämlich 1. Bewegung durch Pseudopodien, 2. durch Undulipodien, 3. durch Myonemkontraktion und 4. die gleitende Bewegung.

Pseudopodien. Die Pseudopodien sind unregelmäßige, nicht dauernde Protoplasmafortsätze, die bald hier, bald da an der Oberfläche hervorfließen und dadurch eine ungeordnete Bewegung herbeiführen. Die Form der Pseudopodien ist für die einzelnen Arten und Gruppen meist sehr charakteristisch, kann aber immerhin durch äußere und innere Bedingungen bis zu einem gewissen Grade modifiziert und verändert werden. Nach ihrer äußeren Erscheinung bezeichnet man sie als Lobopodien, Filopodien, Rhizopodien und Axopodien. Erstere sind breitlappige Fortsätze in Ein- oder Mehrzahl, die entweder nur aus Ektoplasma bestehen oder aber einen inneren Strom von Entoplasma aufweisen (Fig. 15). Als Filopodien bezeichnet man feine fädige, in der Regel nur aus Ektoplasma be-

stehende Pseudopodien ohne Anastomosen, während die Rhizopodien ein feinfädiges reichverzweigtes Pseudopodiensystem darstellen, bei dem im Gegensatz zu den beiden vorigen Typen der innere Teil aus festerem zähflüssigem Protoplasma besteht und der äußere aus flüssigerem, das zudem eine deutliche sogenannte Körnchenströmung aufweist. Zwischen Filopodien und Axopodien gibt es auch Zwischenformen so z. B. *Chlamydothryx stercorea* (Fig. 16).



Fig. 15. *Entamoeba histolytica* Schaudinn, Individuum nach dem Leben in drei aufeinanderfolgenden Bewegungsstadien, die Bildung von Bruchsacksseudopodien zeigend. Vergr. ca. 1300. Nach Hartmann 1911.

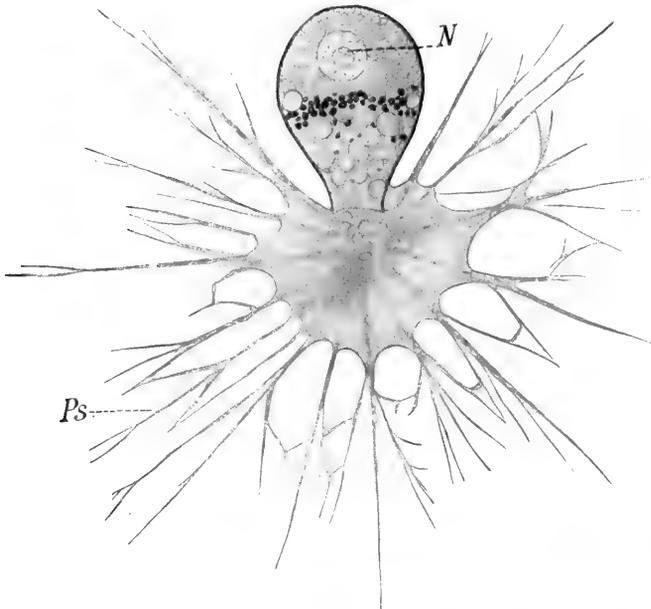


Fig. 16. *Chlamydothryx stercorea* Cienk., Thecamöbe mit anastomisierenden filösen resp. rhizopodialen Pseudopodien. Nach Schaudinn 1911.

Die Axopodien schließlich sind fadenartige Pseudopodien, die durch Einlagerung von im Gelzustand befindlichen Achsenfäden eine größere Festigkeit und Dauer besitzen.

Die Fähigkeit der Pseudopodienbildung kommt eigentlich jeder nackten Zelle zu und zwar geschieht sie durch lokale Herabsetzung

der Oberflächenspannung, was wohl vorwiegend durch lokalisierte Stoffwechselfvorgänge verursacht ist, aber auch von außen durch mechanische und chemische Reize ausgelöst werden kann. Es muß rein physikalisch an einer Stelle mit verminderter Oberflächenspannung ein Plasmafortsatz vorfließen, dessen Größe und Form einerseits von der Spannungsänderung, andererseits von der Beschaffenheit des Protoplasmas sowie des umgebenden Mediums abhängig ist. Daß letzteres für die Art der Pseudopodienbildung nicht unwesentlich ist, geht daraus hervor, daß der Charakter und die Form der Pseudopodien, die in der Regel für die einzelnen Arten vollkommen charakteristisch sind (Fig. 17), durch Veränderung des Mediums eine Veränderung erfahren können. Es wurde schon erwähnt, daß auch äußere Reize auf die Pseudopodienbildung einwirken. So verursachen manche chemische Reize, nur von einer Seite wirkend, eine Erhöhung der Oberflächenspannung, während auf der abgewandten Seite die Pseudopodienbildung ungehemmt weitergeht. Die Folge ist eine Abwanderung von der Reizquelle, eine Erscheinung, die man als negative Chemotaxis, Thermotaxis usw. bezeichnet. Dagegen wirken Nahrungsstoffe, aber auch andere Reize fördernd auf die Bewegung und es folgt eine Hinbewegung auf die Reizquelle, eine positive Tropho- oder Chemotaxis.

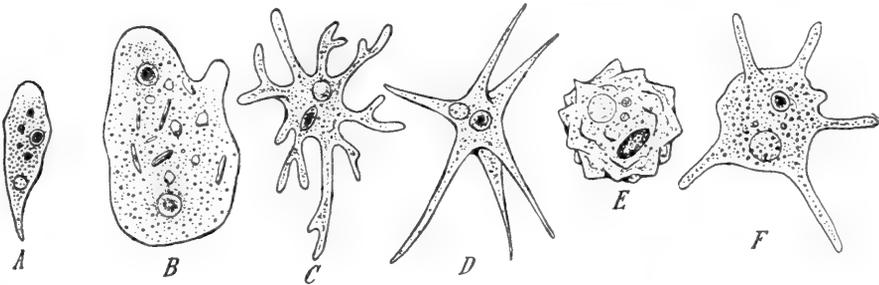


Fig. 17. Verschiedene Pseudopodienarten von Amöben. A Form der *Amoeba limax*, B Form der *Amoeba binucleata*, C Form der *Amoeba proteus*, D Form der *Amoeba radiosa*, E Form der *Amoeba verrucosa*, F Form der *Amoeba polyopodia*. Aus Doflein.

Undulipodien (Flimmern). Die Undulipodien finden sich bei allen Flagellaten und Ciliaten, sowie bei vielen Fortpflanzungsstadien von Rhizopoden und Sporozoen. Es sind formbeständige, nach Zahl und Anordnung (Insertion) ganz spezifische, meist dauernde dünne fädige Plasmafortsätze. Man unterscheidet sie als Flagellen oder Geißeln, wenn sie lang und nur in geringer Zahl vorhanden sind, als Cilien oder Wimpern, wenn es sich um kürzere, meist in größerer Zahl vorhandene Undulipodien handelt.

Die Geißeln sind meist gleich dick, seltener am Ende verjüngt (sogenannte Peitschengeißeln). Der Querschnitt ist kreisrund bis bandförmig abgeplattet. Die Zahl der Geißeln ist meist gering (1—8), nur bei Hypermastiginen kommen viele gleichlange Geißeln vor. Stehen neben einer langen Geißel eine oder zwei kurze, so spricht man von Haupt- und Nebengeißeln (Fig. 18 b). Schleppgeißeln nennt man lange, nach rückwärts gerichtete Geißeln, die meist als Steueruder dienen (Fig. 18 a), Geißeln, die auf eine längere Strecke hin mit dem Zellkörper verklebt sind (sei es, daß es sich um Schlepp-

geißeln handelt (Trichomonaden), oder daß die Geißel im Gegensatz zur Regel an der hinteren Körperpartie entspringt (Trypanosomen) bilden auf diese Weise sogenannte undulierende Membranen (Fig. 18c). Sehr wichtig ist die Art der Insertion der Geißeln, sie entspringen entweder direkt von der lokomotorischen Komponente des Kernes (Fig. 19 I. und II.), oder aber von besonderen Basalkörpern, welche Abkömmlinge der Zentren sind und in manchen

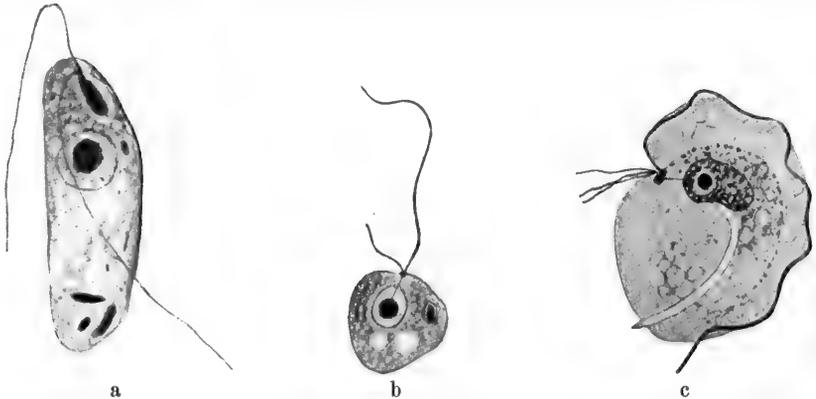


Fig. 18. a Schleppgeißel von *Prowazekia asiatica*, Vergr. ca. 2600, nach Whitmore 1911; b *Monas* spec. mit Haupt- und Nebengeißel, Vergr. ca. 3700 nach Hartmann und Chagas 1910; c *Trichomonas muris* mit undulierender Membran, Vergr. ca. 1500 nach Hartmann 1911.

Fällen direkt die Rolle des Teilungszentrums für den Kern übernehmen (Fig. 19 III. und 20). Ein dritter Typ findet sich bei den Binukleaten (Trypanosomen und Verwandte), bei denen die Geißel

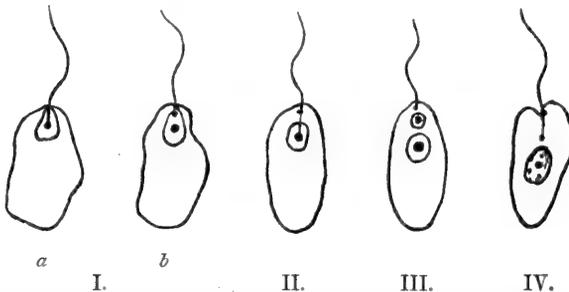


Fig. 19. Schema der Geißelinsertion bei den Flagellaten. I. Geißel geht direkt vom intranukleären Cytocentrum aus a Zentrum im Caryosom, b an der zu einer Spitze ausgezogenen Kernmembran; II. Geißel entspringt von einem Basalkorn; III. Geißel entspringt von einem Basalkorn, das von einem besonderen Geißelkern gebildet wird; IV. Geißel steht mit zwei hintereinanderliegenden Basalkörpern in Verbindung. Nach Hartmann.

zwar auch aus dem Basalkorn entspringt, das jedoch nicht direkt vom Kern abstammt, sondern von einem zweiten kleineren Kern, dem sogenannten Geißelkern oder Kinetonukleus (vielfach auch Blepharoplast genannt, Fig. 19 III.). Derselbe entsteht durch eine erste heteropole Teilung des Kernes und bildet selbst durch

eine zweite Teilung das Basalkorn, während die Centrodosome der Basalkornteilung (dritte Teilung) direkt zur Geißel wird (s. Fig. 11, S. 97). Bei dem ersten und zweiten Geißeltyp ist die Geißel die Centrodosome einer ersten resp. zweiten Teilung der lokomotorischen Kernkomponente.

Auch der feinere Bau und die Funktion der Geißeln erklären sich aus der hier angegebenen Art der Entstehung. Die aus dem Körper hervorwachsende, die Geißel bildende Centrodesmose stülpt einen Mantel von flüssigem Protoplasma mit aus, so daß die Geißel aus zwei Elementen, der festen axialen Fibrille und dem flüssigen Protoplasmaüberzug besteht. Ein derartiger Bau ist für einige größere Geißeln mit Sicherheit nachgewiesen (Fig. 21). Der Plasmamantel liefert durch Erhöhung der Oberflächenspannung die kontraktile Kräfte, während der Achsenfaden durch seine Elastizität wohl nur als Antagonist hierzu wirkt. So resultiert aus dem Zusammenwirken der beiden Geißelkomponenten die schwingende geordnete Bewegung der Geißeln.

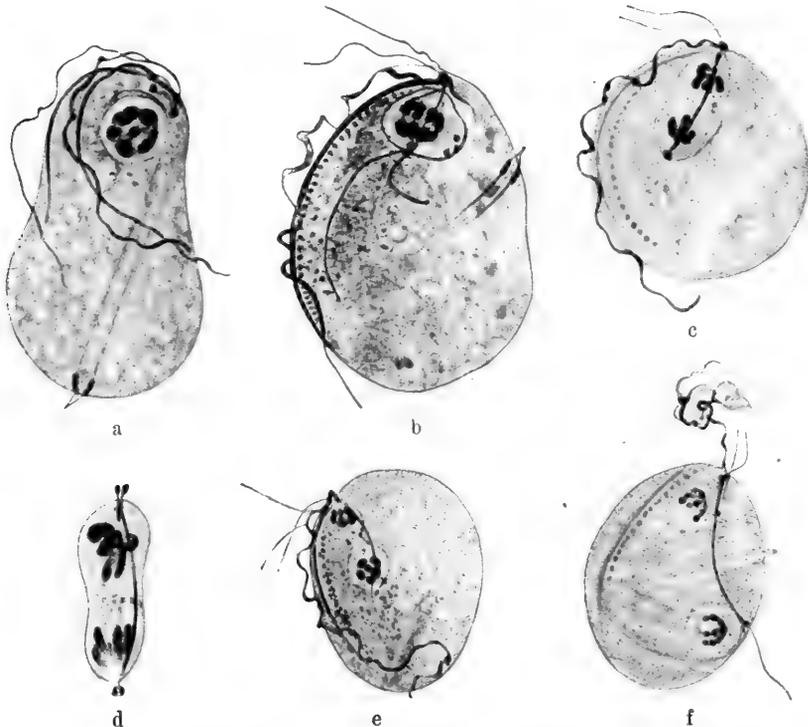


Fig. 20. *Trichomonas muris* Hartm. Basalkorn fungiert als Teilungszentrum bei der Kernteilung. Vergr. ca. 1950. Nach Kuczynski 1914.

Die Geißeltätigkeit ist nicht nur bei verschiedenen Arten im einzelnen sehr mannigfaltig, sondern auch ein und dieselbe Geißel kann die verschiedenartigsten Bewegungsmodi aufweisen (Pendel-, Kegel-, Spiralschwingung usw.). Selten stellt sie eine einfache Rotationsfigur dar, sondern weist meist sehr komplizierte Formen auf, so oft einen schwach elliptischen Durchschnitt mit gekrümmter Achse, und ändert sich noch oft während der Bewegung. Das Schwimmen der Flagellaten erfolgt meist in einer gestreckten Spiralbahn. Der mechanische Effekt der Geißeltätigkeit soll nach Uleha in einer Ruderwirkung durch Summation der Wirkung von seitlichen Kon-

traktionen bestehen, nicht in einer Schraubenwirkung nach Art eines Propellers, wie man früher angenommen hat.

Cilien. Für die Cilien oder Wimpern gelten der gleiche Bau und dementsprechend die gleichen Prinzipien der Bewegung wie für die Geißeln. Eine Zusammensetzung aus festem Axialfaden und flüssigem Protoplasmamantel ist auch für sie wahrscheinlich gemacht (Fig. 22). Auch die Wimpern entspringen von Basalkörpern (Fig. 23), doch ist über deren Genese nichts Sicheres bekannt. Sie sind meist in parallelen Reihen angeordnet und wirken bei der Fortbewegung der Tiere als Ruder, indem die nach rückwärts gerichtete Bewegung schnell und kräftig sich vollzieht, während sie langsam in die frühere Lage zurückkehren. Die Tätigkeit setzt nicht bei allen Geißeln gleichzeitig ein, sondern beginnt am Vorderende und dehnt sich allmählich über den Körper nach hinten aus, so daß das Bild, von der Seite gesehen, einem wogenden Ährenfeld ähnelt.

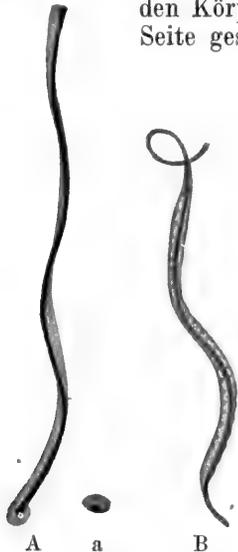


Fig. 21. Feinerer Bau der Geißeln. A Geißel von *Trachelomonas* mit deutlicher Achsenfibrille und seitlichem Plasma-saum, a Querschnitt; B dasselbe von *Euglena*. A nach Plenge, B nach Bütschli 1910.

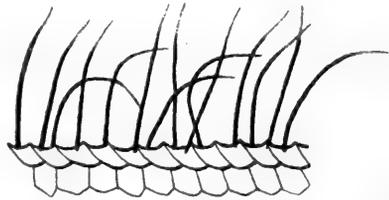


Fig. 22. Cilien von *Paramecium* mit deutlich abgesetztem Endstück (Achsenfaden). Nach Khainsky 1911.

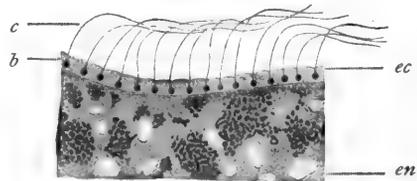


Fig. 23. Die Insertion der Cilien durch Basalkörper bei dem Infusor *Opalina ranarum*. Querschnitt durch die Cilienreihen, b Basalkörper, c Cilien, ec Ectoplasma, en Entoplasma. Nach N. Maier 1903.

Myoneme. Bei vielen Ciliaten und Gregarinen findet sich unterhalb des Ektoplasmas ein mehr oder minder kompliziertes System von Längs- oder Querfibrillen, denen in der Regel eine kontraktile Fähigkeit nach Art der Muskelfibrillen zugeschrieben wird (s. Fig. 14, S. 99). In der Tat zeigen die damit ausgestatteten Protozoen besonders energische Kontraktionsbewegungen; doch ist es nach den neuen Untersuchungen, speziell von Koltzoff sicher, daß es sich in den meisten Fällen nicht um kontraktile, sondern um feste elastische Fibrillen handelt. Die Kontraktionsfähigkeit kommt auch hier dem flüssigen Protoplasma zu durch Erhöhung der Oberflächenspannung und die Bedeutung der Fibrillen für die Kontraktionsbewegung liegt darin, daß die Bewegung in bestimmte Bahnen gelenkt wird und daß sie als Antagonisten beim Zurückkehren in die Ruhelage dienen.

Gleitende Bewegung. Bei Gregarinen und gewissen Fortpflanzungsstadien von Coccidien und Plasmodiden kommt eine ruhig dahingleitende Bewegung ohne sichtbare Körperkontraktionen vor, wobei am Hinterende eine Gallertspur zurückbleibt (Fig. 24). Nach neueren Untersuchungen von Sokoloff steht diese Bewegungsart in ursächlichem Zusammenhang mit der Gallertausscheidung, da bei Unterdrückung der letzteren auch die Bewegung aufhört. Die Bewegung ist jedoch nicht dadurch zu verstehen, daß die auf der Unterlage festklebende und erhärtende Gallerte die Tiere passiv vorwärts schiebt, denn Sokoloff

konnte durch säurehaltige Medien die Verhärtung der Gallerte verhindern, ohne die Bewegung aufzuheben. Sie ist wahrscheinlich durch den Rückstoß der aus der Pellicula ausströmenden Gallerte nach Art einer Turbinenwirkung verursacht.

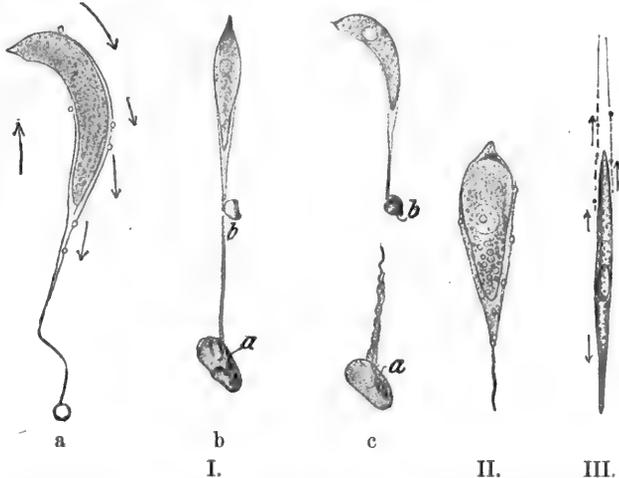


Fig. 24. Gleitende Bewegung mit Ausscheidung einer Gallertspur. I. Sporozoiten, II. Merozoit von *Eimeria schubergi*, III. Sporozoit von *Plasmodium vivax*. Vergr. Ia und II. ca. 1800, Ib und c ca. 1000, III. ca. 2250. Nach Schaudinn 1900 und 1902.

4. Stoffwechsel und Stoffwechselorganellen.

In bezug auf den Stoffwechsel herrscht bei den Protozoen, speziell den Flagellaten, die größte Mannigfaltigkeit. So gibt es Flagellatengruppen, die den rein holophytischen (autotrophen) überwiegend aufbauenden Stoffwechsel der Pflanzen besitzen, indem sie mittels sogenannter Chromatophoren, Chlorophyll führender Plasmadifferenzierungen, unter der Einwirkung des Sonnenlichtes aus Kohlensäure und anorganischen Salzen höhere organische Verbindungen aufbauen, andere nehmen daneben noch nach Art der Tiere auch feste organische Nahrung auf, die durch Sauerstoffatmung abgebaut wird, wieder andere leben in an organischen Stoffen reichen, flüssigen Medien, aus denen sie die Betriebs- und Baustoffe des Lebens in Form von gelöster organischer Substanz durch Osmose aufnehmen. Die größte Mehrzahl der Protozoen ist allerdings auf die Aufnahme fester organischer Nahrung, sei es in Form lebender Organismen (Bakterien, andere Protozoen, Algen oder kleine Metazoen) oder Zersetzungsprodukten von solchen angewiesen. Hier sei nur auf den tierischen, abbauenden Stoffwechsel eingegangen.

Nahrungsaufnahme. Die Aufnahme fester Nahrungskörper kann bei nackten Protozoen (Rhizopoden und manchen Flagellaten) an jeder

Stelle der Oberfläche erfolgen. Sie ist wie die Pseudopodienbewegung durch die Oberflächenkräfte bedingt. Nach Rhumbler kann man vier Arten der Nahrungsaufnahme bei amöboiden Zellen unterscheiden:

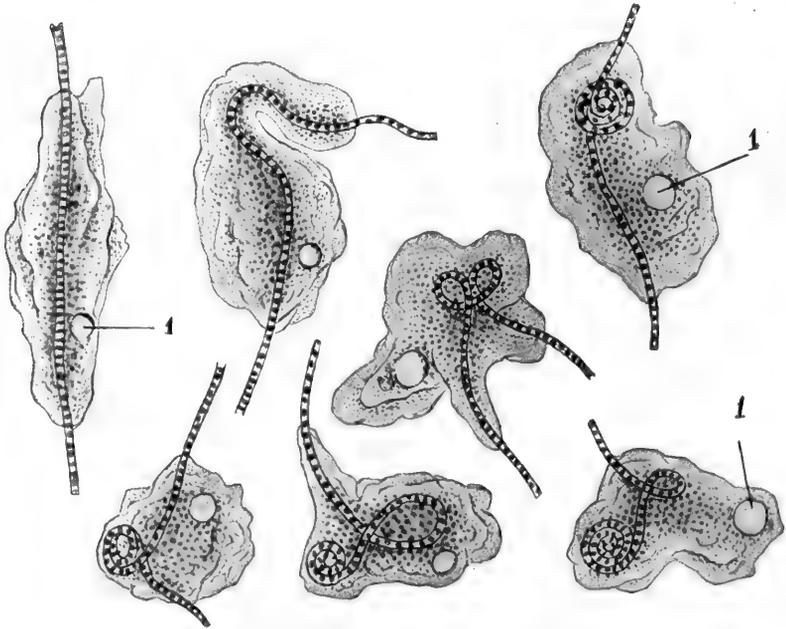


Fig. 25. Nahrungsaufnahme durch Import bei *Amoeba verrucosa* Ehr.
Nach Rhumbler 1898 aus Lang.

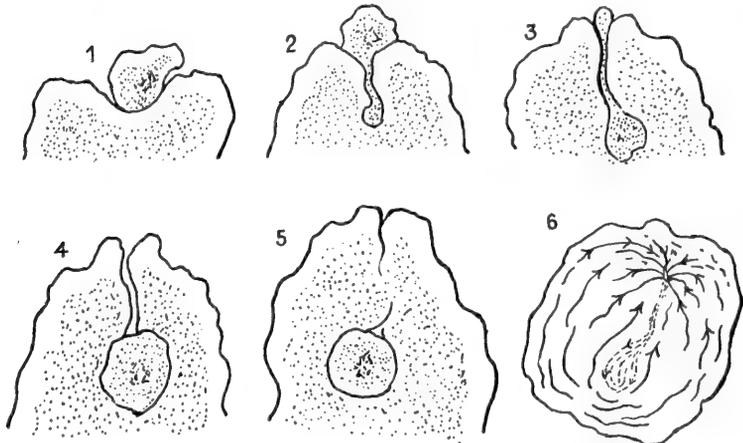


Fig. 26. Nahrungsaufnahme durch Invagination bei *Amoeba terricola*.
Nach Große-Allermann 1909 aus Doflein.

1. bei Formen von flüssigerem Ektoplasma werden benetzbare Körper entweder „importiert“, durch Adhäsionskräfte hineingezogen (Fig. 25) oder 2. von Pseudopodien umflossen (Zirkumfluenz). Der letzte Modus findet sich außer bei einigen Amöben bei allen mit Rhizopodien aus-

gestatteten Formen, wobei die Nahrung entweder durch Nachströmen von Pseudopodienplasma an Ort und Stelle verdaut (Fig. 27) oder sekundär in das Entoplasma transportiert wird. Die eine Pellicula aufweisenden Amöben nehmen die Nahrung durch 3. Zirkumvallation oder 4. Invagination auf. Im letzteren Falle wird sie mit der kleberig werdenden Pellicula ins Innere eingestülpt und erst später das Ektoplasma (samt Pellicula) in Entoplasma umgewandelt (Fig. 26). Die Zirkumvallation besteht darin, daß Pseudopodien in einer gewissen Entfernung den Nahrungskörper allseitig umschließen und ihn gewissermaßen einfangen. Auch dieser letzte Modus läßt sich physikalisch verständlich machen und ist von Rhumbler mit anorganischen Flüssigkeiten nachgeahmt worden.

Bei Formen mit festerer Pellicula wie die meisten Flagellaten und Infusorien, kann feste Nahrung nicht mehr allseitig aufgenommen werden und es müssen zu diesem Zweck besondere Körperstellen ausgebildet sein. Bei den einfacheren Flagellaten findet sich an der Basis der Geißel eine sogenannte Mundstelle, eine nicht gelatinierte Oberflächenpartie, an der die durch die Geißeltätigkeit herangestrudelten Nahrungskörper aufgenommen werden. Bei den höheren Flagellaten und fast allen Infusorien finden sich besondere Cytostome, Einstülpungen der festen Pellicula in das Zellinnere, deren Grund perforiert ist, so daß hier das Entoplasma freiliegt (Fig. 28 und 29). Bei den Ciliaten finden sich besondere komplizierte Cilienbildungen, sogenannte Membranellen, adonale Spiralen usw., die

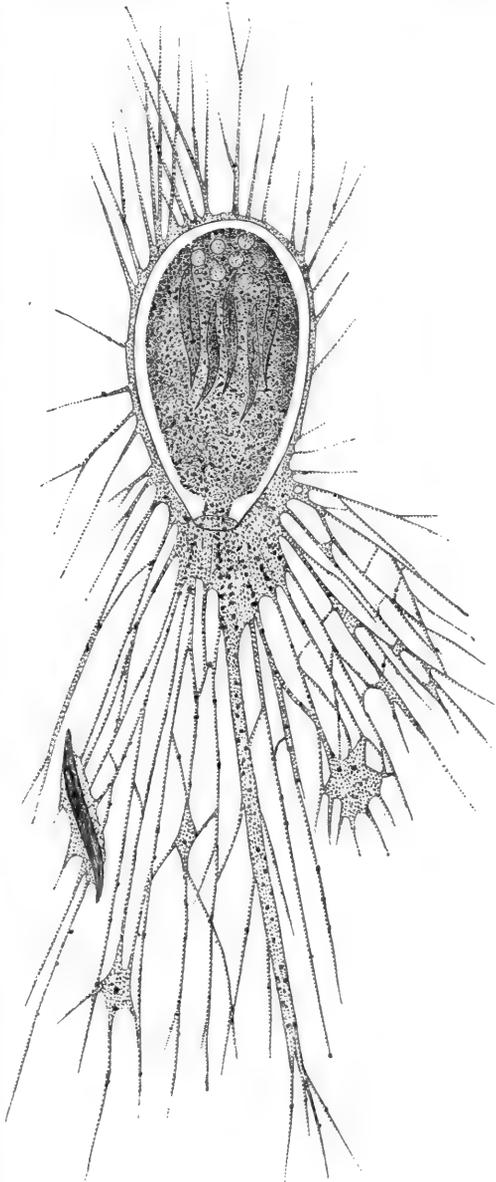


Fig. 27. *Gromia oviformis*, Foraminifere mit retikulosen Pseudopodien und rhizopodiale Verdauung. Nach Max Schultze aus Lang.

durch Verschmelzung von Cilienreihen entstanden sind, vielfach bis zum Grunde des Cytostoms reichen und eigens zur Herbeistrudlung der Nahrung dienen.

Die meisten parasitischen und pathogenen Protozoen (Coccidien, Gregarinen, Trypanosomen, Plasmodien usw.) nehmen ihre Nahrung in gelöster Form durch Osmose auf, wobei Genaueres fast nicht bekannt ist.

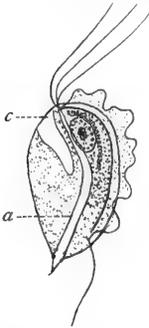


Fig. 28. *Trichomonas caviae* mit deutlichem Cytostom (*c*), *a* Achsenstab. Nach Kuczynski 1914.

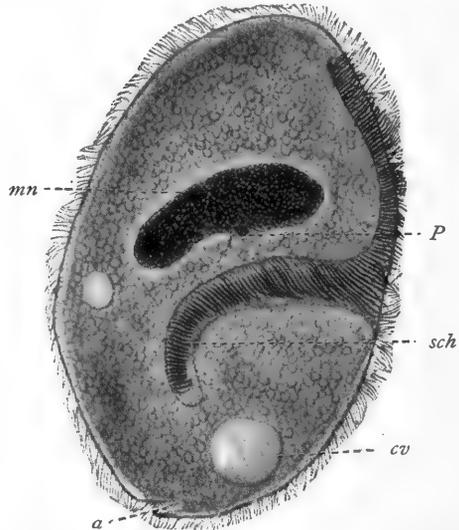


Fig. 29. *Nyctotherus cordiformis* Ehrenberg. *P* Peristom, *sch* Schlund, *a* Afterröhre, *cv* kontraktile Vakuole, *mn* Makronukleus. Nach gefärbtem Präparat. Vergr. ca. 430. Nach Hartmann 1911.

Verdauung. Über die Verdauung, die sich in Nahrungsvakuolen abspielt, ist nur bei Amöben und wenigen Ciliaten einiges klargelegt. Bei Amöben wie Infusorien konnte zunächst eine Mineralsäure nach-

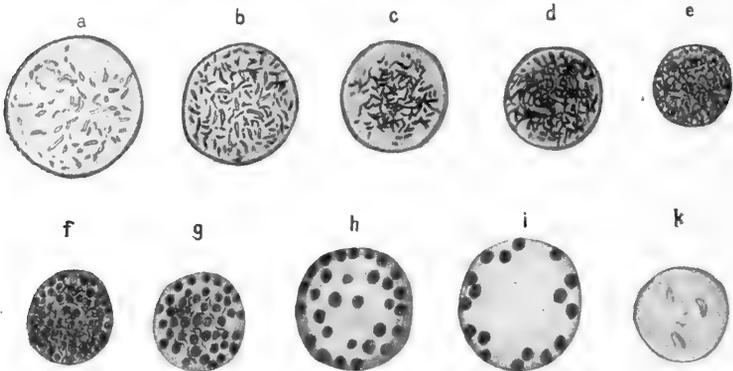


Fig. 30. Umwandlungserscheinungen an einer Nahrungsvakuole von *Paramecium caudatum* bei Vitalfärbung mit Neutralrot. a—e Ballung des Inhaltes, saure Reaktion. Nach Khainsky 1911.

gewiesen werden (Fig. 30), doch soll nach neueren Untersuchungen die saure Reaktion auch fehlen können, was von der Art der Nahrung abhängig zu sein scheint. In späteren Stadien findet sich stets

eine alkalische Reaktion und es sind von verschiedenen Forschern tryptische Fermente nachgewiesen worden. Eine Fettverdauung scheint wenigstens bei Infusorien nicht vorzukommen. Als Assimilate und Reservestoffe finden sich bei Protozoen Fette, Eiweißkörper, Glykogen und Paraglykogen. Auch die Chromidien und sogenannte Mitochondrien, kleine spezifisch färbbare Plasmakörnchen, die von manchen Forschern als konstante, elementare Zellbestandteile betrachtet werden, sind wohl zum Teil nur Stoffwechselprodukte der Zelle.

Die **Defäkation**, die Ausstoßung der unverdaulichen Nahrungsreste, geschieht bei den nackten amöboiden Formen in entsprechender, aber umgekehrter Weise wie die Nahrungsaufnahme. Bei den Pellicula tragenden findet sie entweder an der Mundstelle statt oder aber es ist ein besonders präformierter, oft eingestülpter Zellafter (Cytopyge) vorhanden (Fig. 29a).

Atmung. Die meisten freilebenden Protozoen sind auf Sauerstoffatmung angewiesen und sterben sehr bald nach Entziehung desselben. Die in einem völlig sauerstoffreien Medium lebenden Darmparasiten werden wohl, wie dies Weinland für Würmer nachgewiesen hat, ihren notwendigen Sauerstoffbedarf durch teilweisen Abbau von Reservestoffen, speziell Glykogen usw., selbst aufbringen.

Der **Exkretion** sollen bei den Süßwasserprotozoen sogenannte kontraktile Vakuolen dienen, Flüssigkeitsansammlungen, die in bestimmter Zahl meist auch an bestimmt lokalisierten Stellen

sich finden und periodisch anschwellen und sich entleeren (Fig. 31). Bei parasitischen und marinen Formen fehlen sie meist. Neuerdings schreiben ihr einige Forscher die Funktion der osmotischen Regulierung der Zelle zu.

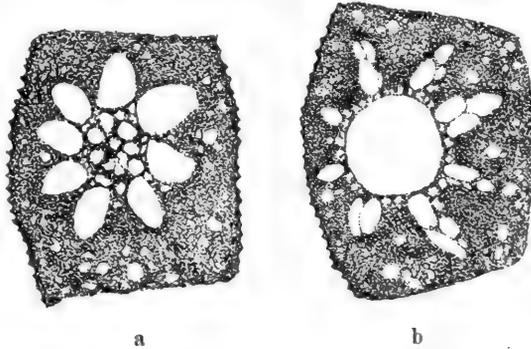


Fig. 31. Bildung der pulsierenden Vakuole von *Paramecium caudatum*. Tangentialschnitte um die Entstehung der „Bildungsvakuolen“ (zuführenden Kanäle) zu zeigen. Nach Khainsky 1911.

5. Fortpflanzung, Befruchtung und Entwicklung.

Die **Fortpflanzung** geschieht durch Teilung (Zellteilung und ihre verschiedenen Modifikationen). Bei monoenergidigen Formen (Amöben, Flagellaten usw.) folgt dabei die gewöhnlich in Form der Zweiteilung sich vollziehende Zellteilung direkt der Teilung des in der Einzahl vorhandenen Kernes, ja sie kann sogar noch vor vollendeter Kernteilung beginnen (Fig. 32 u. 33). Bei Protozoen mit bestimmter Körpergestalt vollzieht sich die Teilung in einer bestimmten Richtung. So teilen sich die meisten Flagellaten der Länge nach (Fig. 33), die Ciliaten quer (Fig. 34). Von Interesse ist das Verhalten der Organellen, speziell des Bewegungsapparates bei der Teilung der Flagellaten. Bei den einfachen Flagellatenarten geht die Geißel samt Basalkorn vor der

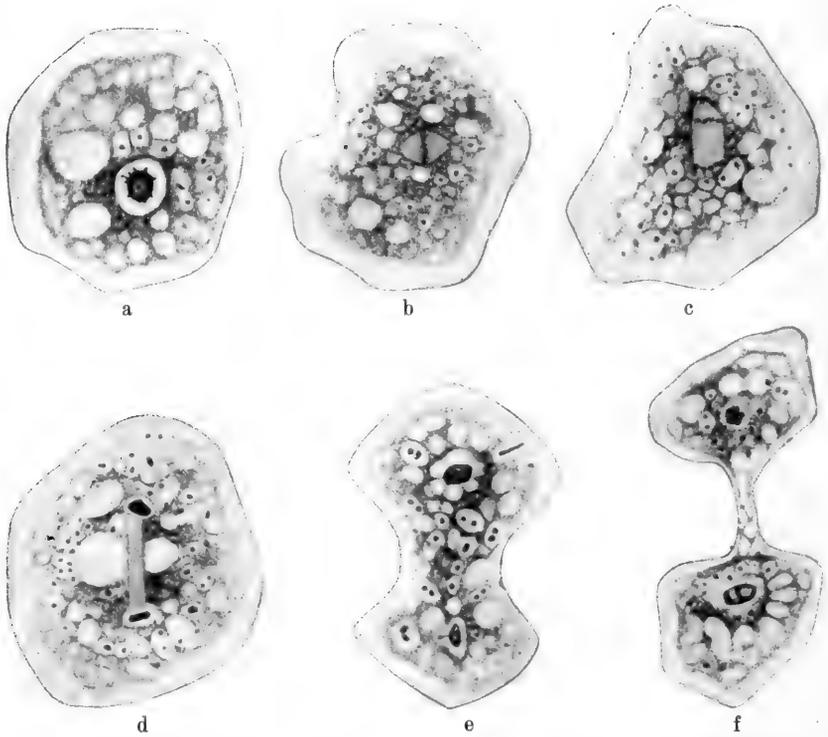


Fig. 32. Zweiteilung von *Amoeba ovalina* Dang. Die Zellteilung erfolgt senkrecht zur Kernteilungsachse. Vergr. ca. 1600. Nach Hartmann und Chagas 1910.

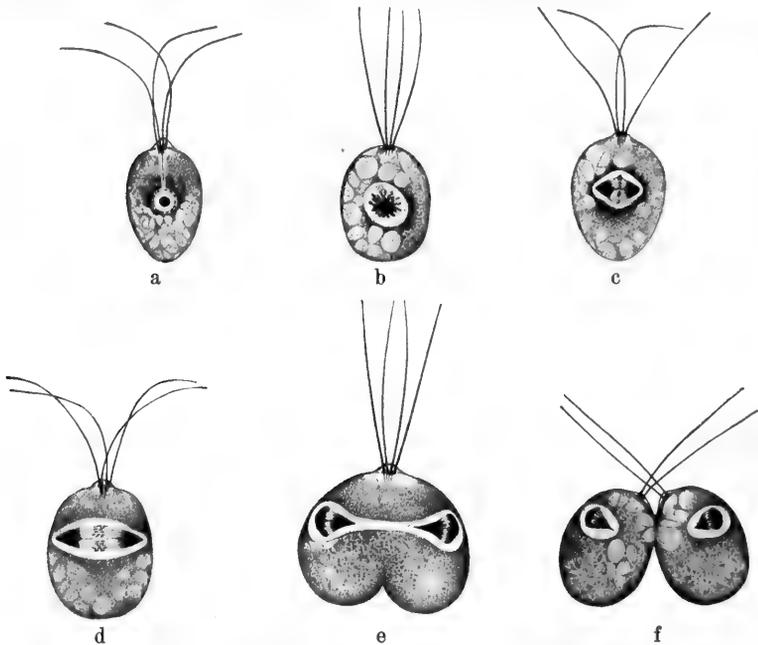


Fig. 33. Längsteilung von *Polytomella agilis* Arag. Die Zellteilung erfolgt senkrecht zur Kernteilungsachse. Nach Aragao 1909.

Teilung verloren (wird eingeschmolzen), um dann von den beiden Tochterkernen aus wieder neugebildet zu werden. Bei höheren Formen teilt sich das Basalkorn selbständig, meist sogar vor dem Kern, ja es übernimmt sogar direkt bei vielen Arten (Bodo, Trichomonaden) bei der Kernteilung die führende Rolle und liefert die Centren der Kernspindel (Fig. 34). Die alten Geißeln werden in diesen Fällen von dem einen Tochttertier übernommen oder auf beide verteilt, während die fehlenden von den Basalkörnern neugebildet werden. Bei den Binukleaten schließlich teilt sich der Geißelkern gesondert durch Promitose, die alte Geißel mit ihrem Basalkorn wird von dem einen Tochttertier übernommen, während von dem zweiten Kinetonukleus aus, meist vor der Zellteilung eine neue Geißel gebildet wird. Auch bei den Infusorien werden die alten Cilien usw. mitverteilt, und die fehlenden dann von den Tochttertieren neugebildet; im einzelnen sind die Verhältnisse nicht so genau bekannt. Zellmund, Zellafter und kontraktile Vakuole werden in der Regel von dem einen Tochttertier übernommen und in dem anderen im Plasma neugebildet.

Eine Modifikation der Zweiteilung ist die sogenannte Knospung, bei der ein kleineres Teil-

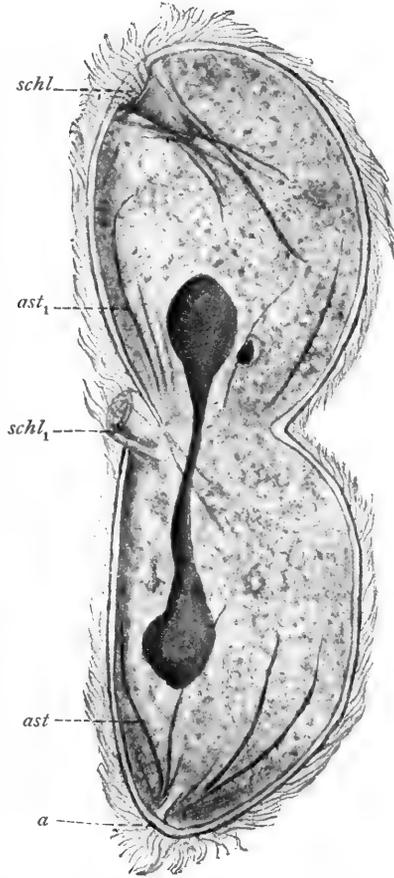


Fig. 34. Querteilung von *Isotricha ruminantium*. a Zellafter, ast Afterstützen, ast₁ neue Afterstützen, schl Schlund, schl₁ neuer Schlund. Vergr. 1100. Aus Hartmann und Schilling 1917.

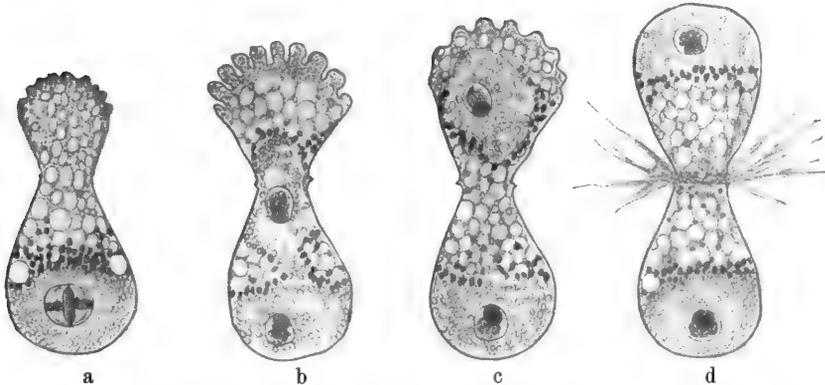


Fig. 35. Knospungsteilung von *Chlamydomyces stereorea* Cienk. Nach F. Schaudinn 1911.

stück sich von einem größeren abschnürt. Zwischen beiden steht die bei Thecamöben vorkommende Knospungsteilung, bei der erst eine Knospe angelegt wird, die nachträglich zu der gleichen Größe des Elterntieres heranwächst und dann sich durchteilt (Fig. 35). Die alte Schale wird von dem größeren Tochtertier, dem sogenannten Muttertier, übernommen, während die sich bildende Knospe eine neue Schale aus zum Teil schon vorgebildetem Material aufbaut (Beispiel: *Chlamydothryx*).

Dadurch, daß ein Individuum sich mehrmals hintereinander teilt ohne eingeschaltetes Wachstumsstadium, kommt es zur Ausbildung multipler Fortpflanzungsvorgänge. Am ausgesprochensten sind dieselben bei polyenergidigen Formen, bei denen sich der Kern vielmals ohne die Zelle geteilt hat. Diese Formen zerfallen meist simultan durch sogenannte Zerfallsteilung in so viele einteilige monoenergidige Fortpflanzungszellen als Kerne vorhanden waren (Beispiel: Coccidien und Plasmodiden, Fig. 36). Die Zerfallsteilung ist durch mannigfache Übergänge mit der Zweiteilung verbunden.

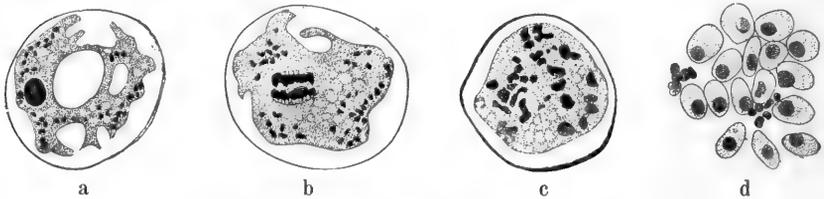


Fig. 36. Zerfallsteilung (Schizogonie) von *Plasmodium vivax*. Vergr. ca. 2250. Nach F. Schaudinn 1902.

Über die **Physiologie** der Fortpflanzung der Protozoen liegen nur wenige Versuche und Anfänge theoretischer Vorstellungen über die dabei in Frage kommenden inneren Faktoren vor, die aber auch praktisch insofern ein großes Interesse bieten, als sich hieraus wichtige Folgerungen und Gesichtspunkte für die Biologie pathogener Protozoen ergeben. Den ersten Versuch, die Ursachen der Fortpflanzung biologisch zu verstehen, hat R. Hertwig unternommen, der vor allem auf Grund von Untersuchungen an Infusorien dazu geführt wurde, das innerhalb gewisser Grenzen konstante Massenverhältnis zwischen Kern und Plasma, die sogenannte Kernplasmarelation dafür verantwortlich zu machen. Nach einer Teilung wächst der Kern langsam im Verhältnis zum Plasma, die Kernplasmarelation wird verschoben und gerät in ein Mißverhältnis, es wird eine Kernplasmaspannung erzeugt. Dadurch wird der Kern nun zu einem plötzlichen raschen Wachstum (Teilungswachstum) veranlaßt, was dann zur Teilung der Kerne und der Zelle führt.

Fraglos besteht eine solche Kernplasmarelation und -spannung für viele Protozoen, speziell Infusorien, bei denen zur Fortpflanzung in der Regel eine ganz bestimmte Zellgröße erforderlich ist, und sie ist sicher der Ausdruck wichtiger zellphysiologischer Beziehungen zwischen Wachstum und Teilung. Bei vielen anderen Formen lassen sich aber für eine solche rein quantitative Beziehung von Kern und Plasma für das Verhältnis von Wachstum und Fortpflanzung keine Anhaltspunkte gewinnen; auch ist wohl anzunehmen, daß hier noch

mehr qualitativ wirkende innere Faktoren eine Rolle spielen. Andererseits weisen die oben erwähnten zytologischen Auffassungen, sowie experimentelle Erfahrungen unzweifelhaft darauf hin, daß in der Zelle zwei bis zu einem gewissen Grade voneinander unabhängige Faktoren, ein Teilungsfaktor und ein Wachstumsfaktor, wirksam sind. Der erstere (wohl in den Zentren lokalisiert) scheint stets zur Teilung bereit und gewissermaßen a priori dazu befähigt, wird aber durch die Funktion des zweiten niedergehalten, bis dessen Funktionswachstum nachläßt (Prowazek, Hartmann). Das Verhältnis zwischen Teilungs- und Wachstumsfaktor ist für manche Protozoen mehr oder minder streng festgelegt und solche Formen zeigen dann die Kernplasma-relation in typischer Weise. Für andere Formen läßt es sich dagegen weitgehend verschieben, und es entstehen einerseits durch frühere Aufhebung der die Teilung hemmenden Wirkung des Wachstumsfaktors Zwergformen, umgekehrt durch fortdauernde Steigerung derselben Riesenformen mit gehemmter Teilfähigkeit (z. B. bei *Trypanosoma rotatorium* im erwachsenen Frosch im Gegensatz zu dem Verhalten in der Kaulquappe und im Überträger [Fig. 37]). Mit dem Auftreten solcher Formen mit gehemmten Teilungsfaktor hängt auch wohl das Zustandekommen sogenannter labiler Infektionen bei Protozoenkrankheiten zusammen, die vielfach fälschlicherweise als Immunität angesprochen wurden, weil eine Reinfektion meist dabei unmöglich ist. Wenn aber unter veränderten Bedingungen der Teilungsfaktor wieder wirksam wird, dann kommt es in solchen Fällen zu lebhafter Vermehrung der Parasiten und somit zum Auftreten eines Rezidivs der Krankheit (Malaria usw.).

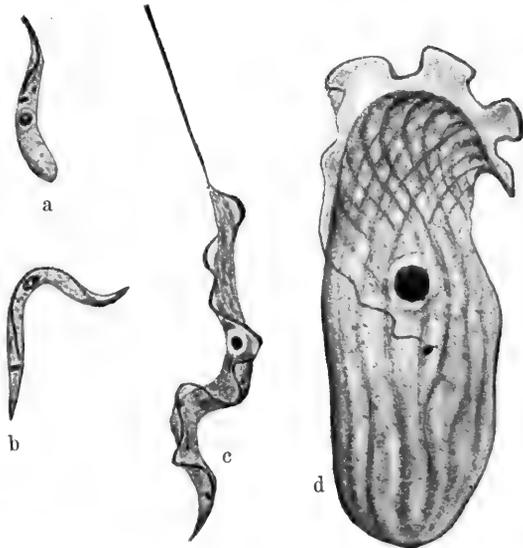


Fig. 37. *Trypanosoma rotatorium*. a und b Chritidiaformen aus dem Magen junger Egel, c kleine Trypanosomenform aus der Kaulquappe, d große Trypanosomenform ohne freie Geißel aus dem erwachsenen Frosch. Vergr. ca. 2000. Nach Nöllner 1913 aus Hartmann und Schilling 1917.

Befruchtung. Bei allen Protozoengruppen finden sich Befruchtungsvorgänge. Die Ausbildung derselben ist außerordentlich mannigfaltig und ihr Studium bei den Protozoen ist für die allgemeine Beurteilung der Befruchtung und ihre Beziehung zur Fortpflanzung von größter Bedeutung. Das Wesen der Befruchtung besteht wie bei den Metazoen in der Verschmelzung zweier, vermutlich geschlechtlich verschiedener Kerne, deren Chromatinmenge, resp. Chromosomenzahl, sich scheinbar vorher, in Wirklichkeit aber nachher durch zwei

besondere Kernteilungen auf die Hälfte reduziert. Durch die Kernverschmelzung (Caryogamie) werden Kerne mit halber Chromosomenzahl sogenannte haploide Kerne zu diploiden, mit doppelter Anzahl der Chromosomen. Durch die Reduktion dagegen wird ein diploider Kern in haploide Kerne aufgeteilt (Fig. 37). Zum Wesen eines Befruchtungsvorganges gehört also neben der Kernverschmelzung der Caryogamie die darauf folgende Reduktion der chromatischen Substanz der beiden verschmolzenen Kerne. Die Reduktionsteilungen sind entweder mit Vermehrungsvorgängen (Zellteilungen) verbunden (wie bei der Samenreifung der Metazoen), oder aber es bleibt nur ein Kern in einer ungeteilten Zelle erhalten und die übrigen (zwei oder drei) werden im Plasma der Zelle resorbiert oder ausgestoßen (wie bei der Eireifung) (Fig. 38).

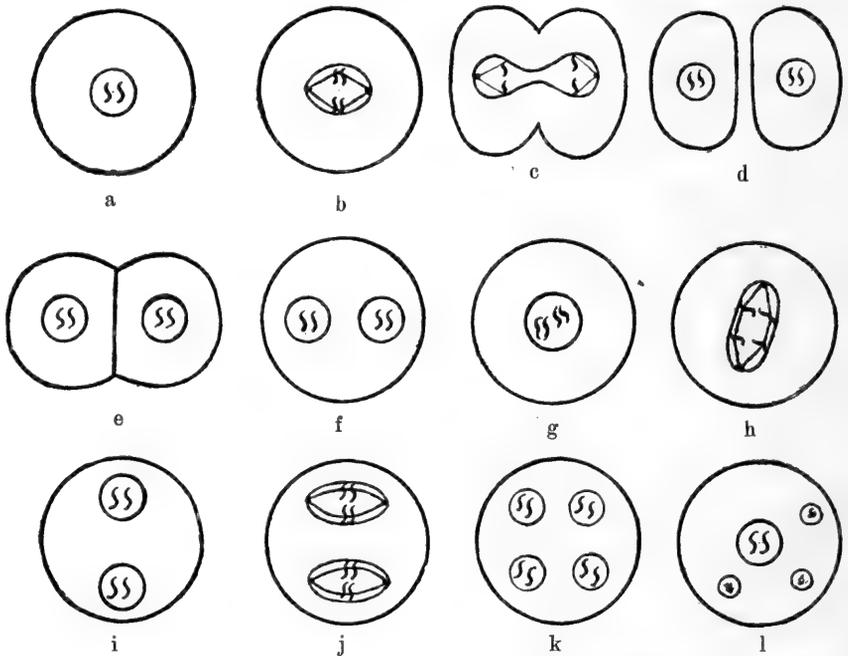


Fig. 37. Schema einer hologamen Befruchtung mit Reduktionsteilung in der Zygote. Vegetative Zellen alle haploid. a—d Zellteilung der haploiden Zelle (2 Chromosomen), e, f Zellverschmelzung der Hologameten, g Caryogamie (diploider Kern, 4 Chromosomen), h, i, l Reduktionsteilung, Bildung von 2 haploiden Kernen (2 Chromosomen), j, k 2. Reifeteilung, l Zugrundegehen von 3 Reduktionskernen. Aus Hartmann und Schilling 1917.

Man kann bei den Protozoen drei Hauptgruppen von Befruchtungsvorgängen unterscheiden: 1. Kopulation, 2. Konjugation und 3. Autogamie.

Die Kopulation schließt sich vollständig den Verhältnissen an, die wir von den höheren Tieren kennen. Bei ihr verschmelzen zwei ganze Zellen miteinander. Die miteinander verschmelzenden Zellen werden Gameten genannt, das Produkt der Verschmelzung Zygote und der aus der Vereinigung der beiden Kerne hervorgegangene neue Kern Syncaryon. Solange die kopulierenden Zellen noch keine reduzierten Kerne besitzen, bezeichnet man sie als Gametocyten. Die

kopulierenden Gameten sind im einfachsten Falle von gewöhnlichen vegetativen Individuen nicht verschieden. Man spricht dann von Hologamie, und zwar wenn beide Zellen vollkommen gleich scheinen (eine physiologische Verschiedenheit muß immerhin dabei angenommen werden) von Isogamie und Isogameten. Eine isogame Hologamie findet sich bei Amöben, Heliozoen und Flagellaten. Als Beispiel sei hier der Vorgang bei der *Amoeba diploidea* genauer geschildert, der zugleich die Rolle der Reduktion verständlich macht. Die Amöbe ist durch zwei Kerne ausgestattet, die sich bei der vegetativen Vermehrung gleichzeitig und parallel teilen und als die unverschmolzen gebliebenen

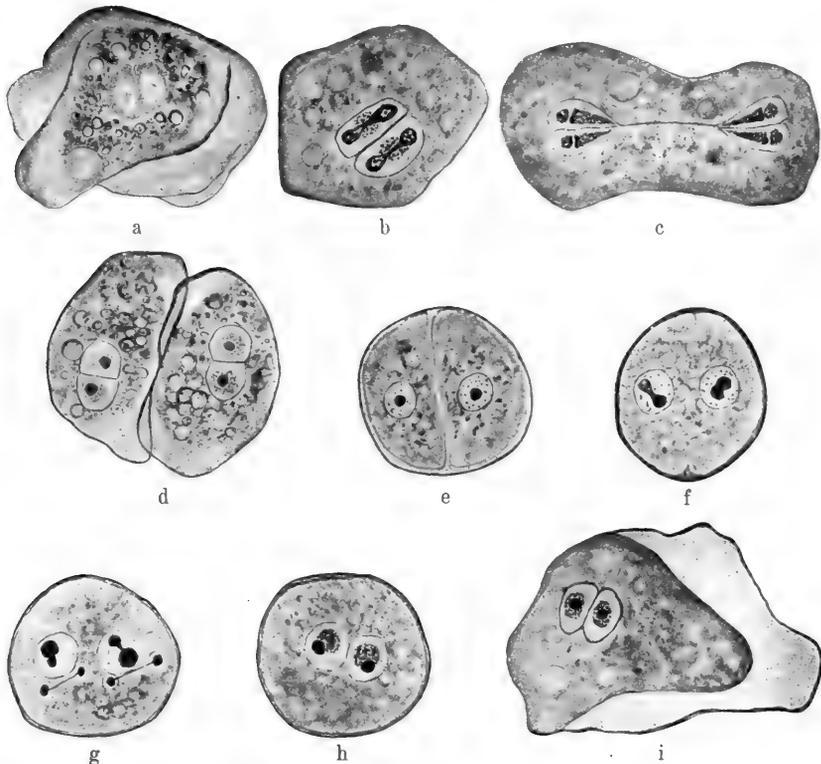


Fig. 39. Isogame Hologamie von *Amoeba diploidea* Hartm. u. Nägl. a—c Zweiteilung, d, e Zellverschmelzung, Encystierung und Caryogamie, f 1., g 2. Reduktionsteilung, h Aneinanderlegen der Gametenkerne, i Ausschlüpfen der jungen Amöbe aus der Kopulationscyste. Aus Hartmann und Schilling 1917.

Gametenkerne von der vorausgegangenen Befruchtung zu deuten sind (Fig. 39). Bei der Kopulation encystieren sich zwei zweikernige Individuen und nun erst verschmelzen in jedem Kopulanten die beiden Kerne, so daß die Caryogamie des früheren Befruchtungsaktes (der Verschmelzung der Gameten) erst jetzt zu Beginn eines neuen stattfindet. Hierauf folgen an jedem der verschmolzenen Kerne zwei Reduktionsteilungen, die mithin die Folge des letzten Aktes der Befruchtung, der endgültigen Caryogamie sind. Inzwischen verschmelzen die Gameten, die reduzierten Gametenkerne rücken aufeinander zu und nach Platzen der Zyste schlüpft eine zweikernige vegetative Amöbe aus (Fig. 39i).

Sind die Gameten an Größe verschieden, so liegt eine anisogame Befruchtung vor (Anisogameten, Anisogamie); dabei wird der größere, meist reservestoffreichere Gamet als weiblicher oder Makrogamet bezeichnet, der kleinere, stärker bewegliche als männlicher oder Mikrogamet. Beispiel: *Bodo lacertae*, Fig. 40. Bei der Hologamie

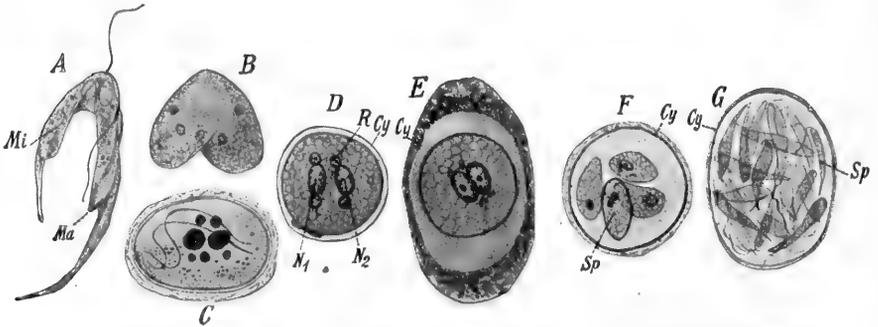


Fig. 40. *Bodo lacertae* Gr. Anisogame Kopulation. A, B Verschmelzungsstadien, *Mi* Mikrogamet, *Ma* Makrogamet, C—E Cystenbildung, D Reduktion der Gametenkerne, *Cy* Cystenhülle, *N₁*, *N₂* Gametenkerne, *R* Reduktionskerne, F und G Entstehung der Sprößlinge (*Sp*) innerhalb der Zyste (*Cy*) durch metagame Teilungen. Vergr. ca. 1000. Nach Prowazek 1904 aus Doflein.

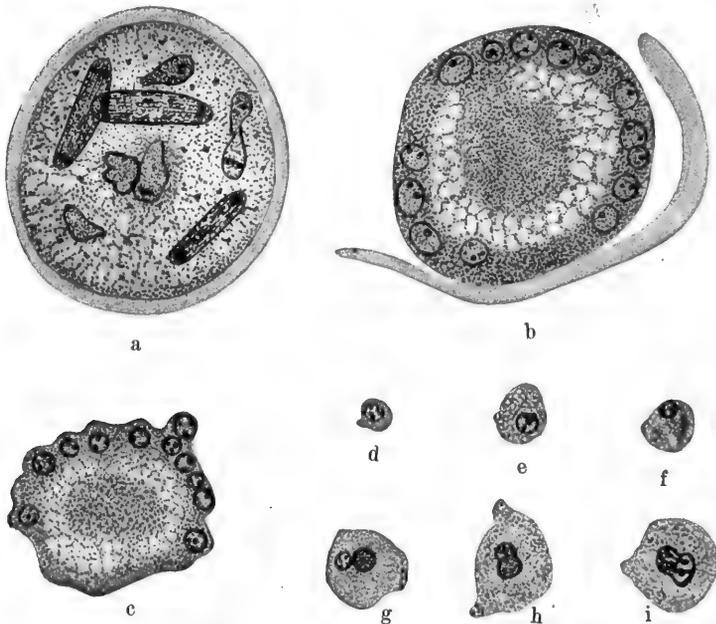


Fig. 41. Isogame (?) Merogamie von *Entamoeba blattae*. a—c Gametenbildung, d—f einzelne Gameten, g—i Kopulation und Caryogamie. Vergr. ca. 1200. Nach Mercier 1910.

werden die Gametocyten direkt ohne Vermehrung zu Gameten, da nur der Resorption verfallende Reduktionskerne gebildet werden (s. Fig. 39 g). Im Falle einer hologamen Kopulation ist es klar, daß von einer geschlechtlichen Fortpflanzung nicht die Rede sein

kann, da ja im Gegenteil die Zahl der Individuen durch die paarige Verschmelzung auf die Hälfte herabgesetzt wird.

Falls die kopulierenden Gameten kleiner sind als die vegetativen Individuen, dadurch daß eben aus einer multiplen Fortpflanzung (fortgesetzte Zweiteilung oder Zerfallsteilung) hervorgegangene Zellen kopulieren, so nennt man das Merogamie. Nur in diesem Falle kann eine geschlechtliche Fortpflanzung, eine Gametogonie vorliegen, und man nennt dann vielfach die gametenbildenden Elterzellen Gamonten (Fig. 41). Hierbei sind in der Regel die Reduktionsteilungen an die beiden letzten Zellteilungen geknüpft. Auch bei

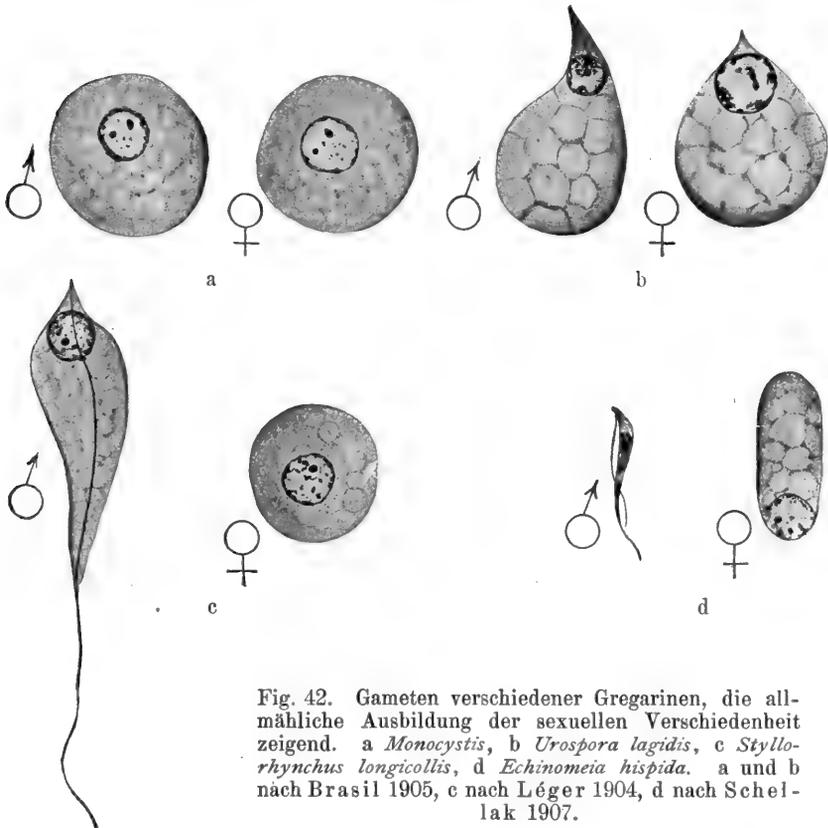


Fig. 42. Gameten verschiedener Gregarinen, die allmähliche Ausbildung der sexuellen Verschiedenheit zeigend. a *Monocystis*, b *Urospora lagidis*, c *Stylo-rhynchus longicollis*, d *Echinomeia hispida*. a und b nach Brasil 1905, c nach Léger 1904, d nach Schellak 1907.

merogamer Befruchtung gibt es Isogamie und Anisogamie. Letztere ist hierbei die Regel und man trifft z. B. bei Gregarinen alle Übergänge von einer scheinbaren Isogamie bis zu einer ganz extremen sexuellen Differenzierung nach Art der Metazoen, sogenannte Oogamie (Fig. 42). Bei vielen oogamen Formen, so bei Coccidien und Hämosporidien ist im weiblichen Geschlecht sekundär die Fortpflanzung rückgebildet, um den Makrogameten (Ei) mit einer möglichst großen Menge von Plasma auszurüsten und in diesem Falle sind auch die Reduktionsteilungen nur Kernteilungen ohne Zellteilung (Fig. 43).

Die zweite Hauptgruppe der Befruchtung ist die ausschließlich auf die Ciliaten beschränkte Konjugation. Hierbei verschmelzen

zwei erwachsene Individuen zeitweilig unvollständig miteinander. Der Geschlechtskern (Mikronukleus) eines jeden Individuums reduziert sich durch zwei aufeinanderfolgende Teilungen, wobei drei als Reduktionskerne zugrunde gehen und nur einer erhalten bleibt; letzterer teilt sich hierauf nochmals, worauf der eine der eben hervorgegangenen

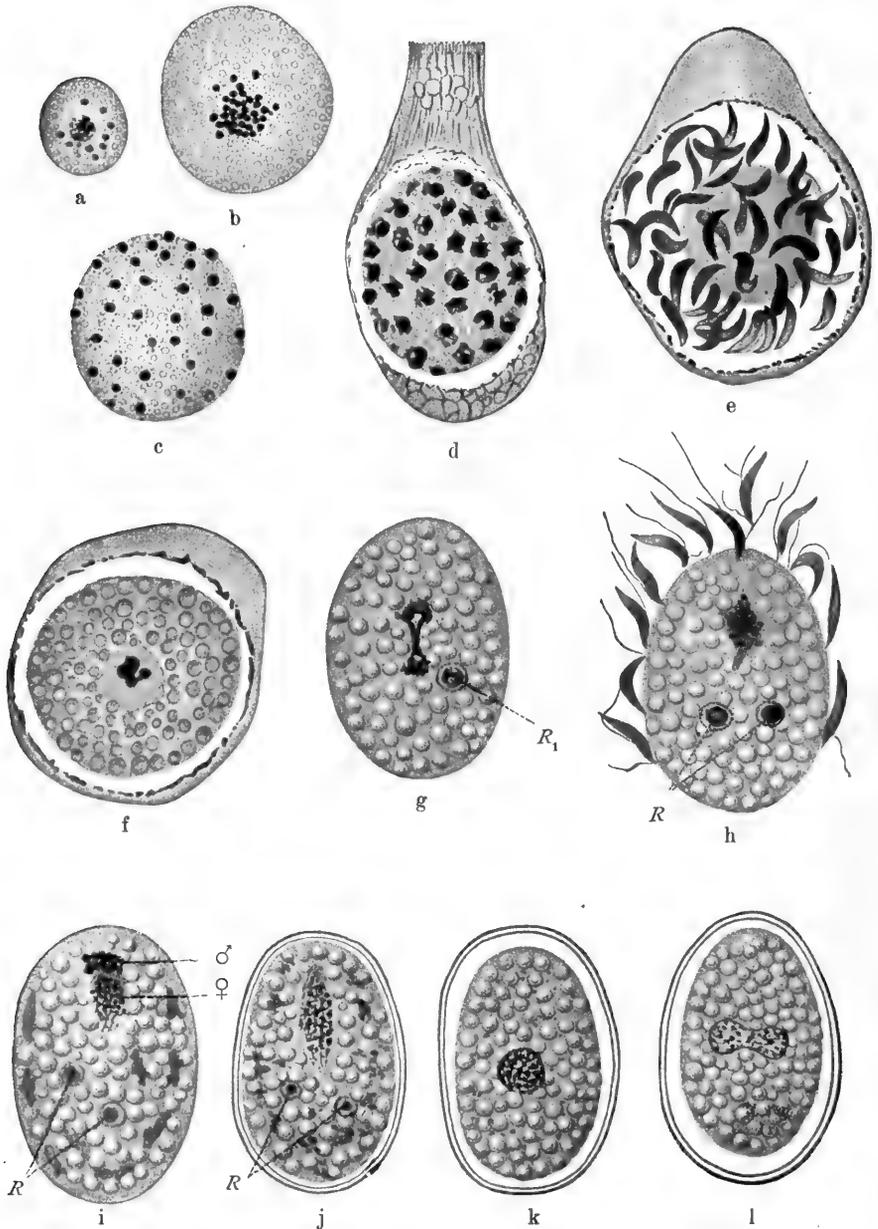


Fig. 43. Oogame Befruchtung von *Cyclospora caryolytica*. a—e Mikrogametenbildung, f erwachsener Makrogametocyt, g Reduktionsteilungen, h—j Befruchtung und Karyogamie. Vergr. ca. 2000. Nach F. Schaudinn 1902.

Kerne als Wanderkern (männlicher Kern) je in das andere Individuum überwandert, um dort mit dem zurückgebliebenen stationären, weiblichen Kern zu verschmelzen (Fig. 44). Nach der gegenseitigen Kernverschmelzung trennen sich dann wiederum die beiden Individuen. Es handelt sich also um eine Doppelbefruchtung, die dadurch möglich ist, daß die Zelleiber nicht dauernd verschmelzen, sondern je ihren männlichen Kern austauschen. Die konjugierenden Individuen sind keine Gameten, wie sie oft fälschlich bezeichnet werden, sie sind vielmehr, da es sich um polyenergetische Zellen handelt, den die Gameten liefernden Elternzellen, den Gamonten homolog.

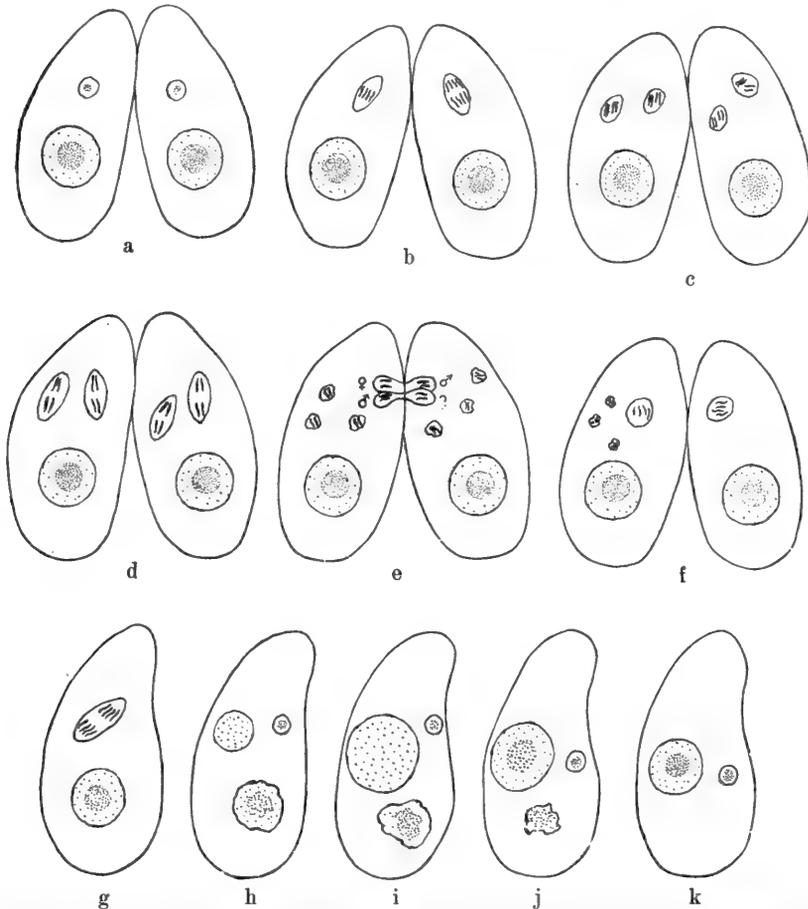


Fig. 44. Schema der isogamen Konjugation der Infusorien. Dem Schema sind die Verhältnisse von *Chilodon uncinatus* nach Enriques 1907 zugrunde gelegt. Erklärung im Text. Aus Hartmann und Schilling 1917.

Die dritte Modifikation ist die Autogamie oder Selbstbefruchtung. Sie vollzieht sich meist innerhalb einer Cyste und ihr Wesen besteht darin, daß der Kern eines einzigen Individuums sich zunächst in zwei Kerne teilt, die nach Ausstoßung je zweier Reduktionskerne als Gametenkerne wiederum zu einem einzigen Syncaryon verschmelzen (Fig. 45). Dieser Vorgang spielt sich also in einem einzelnen Individuum ab.

Durch die sogenannte Pädogamie, bei der die Gameten Geschwisterzellen ersten, zweiten oder sonst niederen Grades sind, läßt er sich durch Unterdrückung der Zellteilung von der normalen Kopulation ableiten.

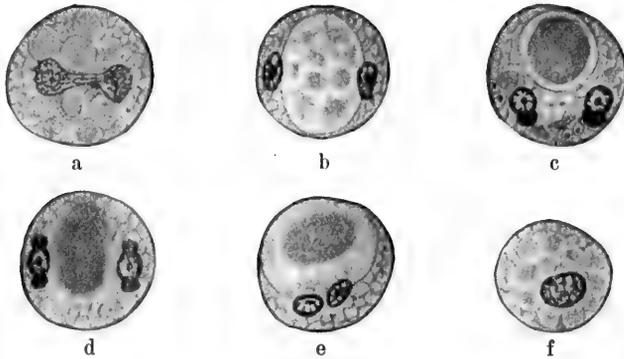


Fig. 45. Autogamie von *Trichomastix lacertae*. a Teilung der Gametocytenkerne, b—d Bildung von je 2 Reduktionskernen, e, f Karyogamie. Vergr. a und f ca. 1300, b—e ca. 2250. Nach Prowazek 1904.

Eine gewisse Ähnlichkeit damit haben Vorgänge, wie sie sich bei der Parthenogenese finden. Als solche bezeichnet man eine Fortpflanzung von weiblichen Gameten (Makrogameten, Eiern) ohne vorhergegangene Befruchtung. Dieselbe kommt auch bei Protozoen vor, und ihr kommt bei den Malariaparasiten (Fig. 46) eine große praktische biologische Bedeutung zu, da durch sie die Rezidive ausgelöst werden.

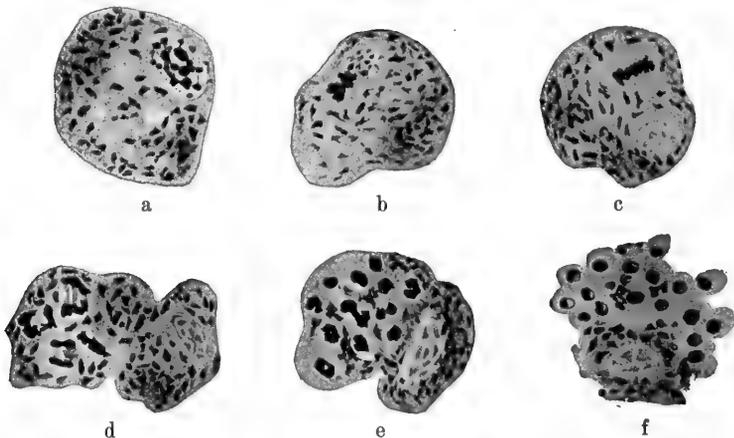


Fig. 46. Parthenogenese von *Plasmodium vivax*. a—c Teilung des Kernes im Makrogameten (Reduktion), d—f der eine Kern (Reduktionskern) wird resorbiert; der andere teilt sich und der Gamet wird zum Schizonten. Vergr. ca. 2250. Nach Schaudinn 1902.

Die Befruchtung hat mit der Fortpflanzung ursprünglich nichts zu tun. Das ist bei all den Formen, bei denen sich die Befruchtung in Form von Hologamie, Konjugation oder Autogamie abspielt, klar ersichtlich. Die Art der Fortpflanzung ist in all den Fällen vor und nach

der Befruchtung stets die gleiche und man kann nur von einer agamen Fortpflanzung und einer zwischen eine Reihe von solchen eingeschobenen Befruchtungen reden. Von einer geschlechtlichen Fortpflanzung, einer Gametogonie, kann nur die Rede sein bei einer Merogamie, wenn die Gameten durch eine besondere Art der Fortpflanzung gebildet werden (Fig. 47). In diesem Fall liegt dann auch ein typischer Generationswechsel vor, ein Wechsel zwischen einer geschlechtlichen und einer oder mehreren ungeschlechtlichen Generationen. Derselbe kann dadurch noch komplizierter werden, daß noch weitere agame Generationen sich in Anpassung an spezifische biologische

Verhältnisse ausgebildet haben, wie die Schizogonie und Sporogonie bei den Coccidien und Plasmodien.

(Näheres darüber s. daselbst.)
Über die Physiologie der Befruchtung und ihre biologische Bedeutung im ganzen Lebens-

oder Generationszyklus der Protozoen (und der Organismen überhaupt) ist noch keine einheitliche Auffassung erzielt. Daß in der durch die Befruchtung erfolgenden Amphimixis, der Vereinigung zweier Individuen zu einer neuen Einheit und damit

der Verbindung verschiedener Qualitäten zu einer neuen Qualität (Keimplasmamischung) nicht die Ursache und die eigentliche Bedeutung der Befruchtung zu suchen ist, hat der Begründer dieser Lehre selbst anerkannt. Die Qualitätenmischung und Neukombination ist ja nur die Folge eines Teiles der Befruchtungsvorgänge und fehlt bei allen Arten von Autogamie. Ihre große Bedeutung für die Biologie liegt nur in der durch sie bewirkten Rolle für die Vererbung.

Eine kausale und somit echt physiologische Erklärung der Befruchtung haben dagegen die sogenannten Verjüngungshypothesen zu geben versucht, indem sie, gestützt auf die Beobachtung, daß

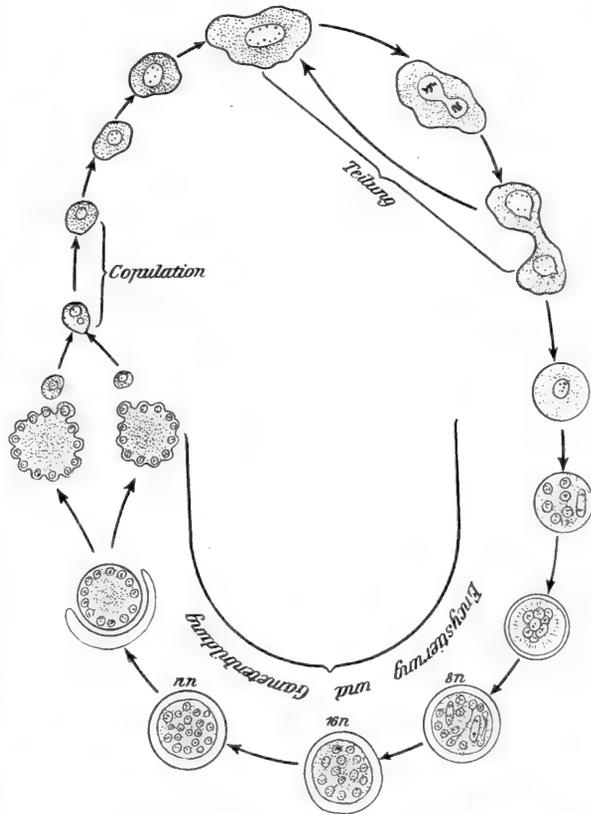


Fig. 47. Schema des Zeugungskreislaufes von *Entamoeba blattae*
Nach Mercier 1900.

bei fortgesetzter Kultur unter Ausschluß von Befruchtungsvorgängen Degenerations- (senile Degeneration) oder sogenannte Depressionserscheinungen auftreten, die Befruchtung als eine physiologische Notwendigkeit, wenn auch nicht im Leben des Individuums, so doch der Art nachzuweisen suchten. Wie das Individuum altere und sterbe, so solle auch die Art schließlich altern und die Befruchtung sei der Jungbrunnen, der sie wieder auffrische. Neuere Kulturversuche haben jedoch gezeigt, daß es bei genügender Kenntnis der Kulturbedingungen möglich ist, beliebig lange ohne Befruchtung Protisten völlig gesund und teilfähig zu erhalten. Damit ist aber allen derartigen Verjüngungshypothesen der Boden entzogen.

Die einzige Hypothese, die mit den vorliegenden Tatsachen in Einklang steht und doch der Befruchtung als elementarer Lebenserscheinung gerecht wird, ist die schon vor 25 Jahren von Bütschli zuerst geäußerte Sexualitätshypothese, die später Schaudinn unabhängig von ihm aufgestellt hatte. Darnach ist gewissermaßen jede Protozoen- und Geschlechtszelle hermaphrodit. Durch das Überwiegen des einen oder des anderen Partners wird eine Zelle männlich oder weiblich in bezug auf eine andere Zelle, bei der der entgegengesetzte Zellpartner überwiegt. Als männlicher Zellpartner gilt die lokomotorische Kernkomponente (Teilungsfaktor), als weiblicher das trophische Kernmaterial (Wachstumsfaktor). Eine solche sexuelle Verschiebung kann ohne vorhergehende Alterserscheinung potentiell jederzeit eintreten (durch eine Kernteilung, verschiedene Außeneinflüsse usw.), wodurch auch die Fälle von Autogamie erklärbar sind. Weibliche und männliche Zellen sind jedoch nicht rein, absolut sexuell differenziert, sondern nur relativ. In der entgegengesetzten Verschiebung zweier Zellen (+ und —, ♂ und ♀) kann nun zugleich die Ursache erblickt werden, die die extrem differenzierten Zellen (Kerne) zur Vereinigung und zum Ausgleich der Kerndifferenz bringt.

Dieser Hypothese, nach der somit die sexuelle Differenzierung mit zum Wesen der Befruchtung gehört, widerspricht keineswegs das Vorkommen von isogamen Befruchtungsvorgängen bei Protozoen. Abgesehen davon, daß neuerdings vielfach für frühere Fälle von morphologischer Isogamie sexuelle Differenzen sich haben nachweisen lassen, zwingen vor allem neuere Beobachtungen und Experimente auch in Fällen von morphologischer Isogamie zur Annahme einer physiologischen sexuellen Verschiedenheit.

6. Variabilität und Vererbung.

Die wichtigen Ergebnisse der exakten Variabilitäts- und Vererbungslehre, die vorwiegend durch das Prinzip der reinen Linien von Johannsen und die Mendelschen Bastardierungsgesetze gekennzeichnet sind, haben auch für die Protozoen ihre Gültigkeit. Abgesehen von ihrer theoretischen Bedeutung kommt solchen Versuchen bei pathogenen Protozoen auch eine hohe praktische Wichtigkeit für diagnostische, therapeutische und Immunitätsfragen zu.

Das Verhalten vieler Protozoenarten, wie mancher Foraminiferen und Peridineen an verschiedenen Lokalitäten und zu verschiedenen Jahreszeiten zeigt auffallende Arten von Variabilität. Jede Verwertung solcher Beobachtungen, so interessant sie auch an sich sein mögen,

in vererbungstheoretischer Hinsicht ist aber zunächst völlig wertlos, da nur planmäßig und exakt durchgeführte Zuchtversuche eine richtige Beurteilung erlauben. Wir begnügen uns daher hier mit der Schilderung der wenigen exakten Versuche an Ciliaten, um kurz die hier geltenden Prinzipien darzulegen.

Reine Linien. Wenn man das Infusor, *Paramecium caudatum*, aus der freien Natur züchtet, zeigt sich, daß beispielsweise das Merkmal Länge innerhalb weiter Grenzen von etwa 45–350 μ variiert. Statistisch aufgenommen und in Form einer Kurve dargestellt, gibt dieses Merkmal eine regelmäßige, eingipflige sogenannte Galtonkurve mit bestimmtem Mittelwert. Legt man nun Einzellkulturen durch Isolierung größter, kleinster usw. Individuen aus einer solchen Rohkultur oder Population an, so zeigt sich, daß diese Infusorienart in ihren erblichen Eigenschaften nicht einheitlich ist, sondern aus einer Anzahl konstanter Rassen von geringerer Variationsbreite besteht. Jennings hat bei *Paramecium* acht solcher „reinen Linien“ oder „Klone“ (Individuallinien) gezüchtet, die sich nicht nur in ihrer Größe, sondern auch in anderen Eigenschaften, wie Teilungsrate, Konjugationsfähigkeit, Verhalten gegen Wärme und Gifte, unterscheiden

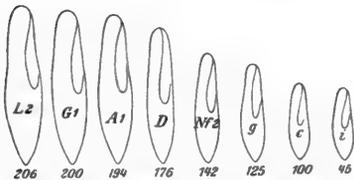


Fig. 48. Umrisse der Mittelwerte 8 reiner Linien von *Paramecium caudatum*. Vergr. ca. 170. Nach Jennings 1909.

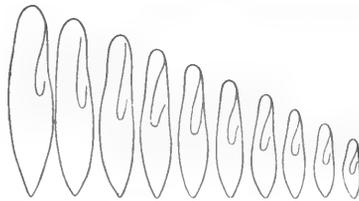


Fig. 49. Variation bei der Linie D (Fig. 48 und 50), deren Individuen in der Länge zwischen 80 μ und 250 μ variieren. Vergr. ca. 170. Nach Jennings 1909.

(Fig. 48). Die Variationsbreite der einzelnen Individuallinien greift derart übereinander, daß ein Gemisch der einzelnen Rassen, wie jede Rohkultur oder Population ein solches darstellt, eine einheitliche Kurve ergibt, und ihre Zusammensetzung aus verschiedenen Rassen nur mit Hilfe der Einzellkultur möglich ist (s. Fig. 49 und 50). Durch Selektion gelingt es, aus einer Population einzelne besondere Rassen mit abweichender Kurve (andere Mittelwerte) zu isolieren, eine Selektion innerhalb einer reinen Linie ist aber völlig vergeblich; man erhält unter gleichen Außenbedingungen immer denselben Mittelwert.

Modifikationen. Durch Veränderungen der äußeren Lebensbedingungen ist es dagegen möglich, eine Verschiebung der Mittelwerte der Population, wie der einzelnen „reinen Linien“ zu erzielen. So kann man nach Jollos durch chemische Einwirkung und Temperaturerniedrigung die Teilungsfähigkeit vermindern und Riesenindividuen resp. umgekehrt Zwergformen züchten, zugleich ein experimenteller Beweis für die Unabhängigkeit resp. das Vorhandensein eines gesonderten „Teilungs- und Wachstumsfaktors“ in der Protozoenzelle (s. Kap. Fortpflanzung). Äußerlich kann auf solche Weise z. B. die kleine Rasse (Individuallinie) i der sonst größten L_2 gleichgemacht

werden. In ihrer inneren Konstitution bleibt sie aber doch dauernd von der letzteren verschieden und bei Zurückbringen der Rasse unter die alten, gleichen Ausgangsbedingungen, wird sie auch äußerlich wieder verschwinden. Die durch die Außenbedingungen erzielten Veränderungen (Variabilität) einer Rasse (reinen Linie) sind somit nicht erblich, und diese nicht erblichen Variationen nennt man Modifikationen.

Mutationen. Neben diesen nichterblichen Modifikationen kommen nun auch erbliche Veränderungen bei vorher auf ihre Reinheit geprüften

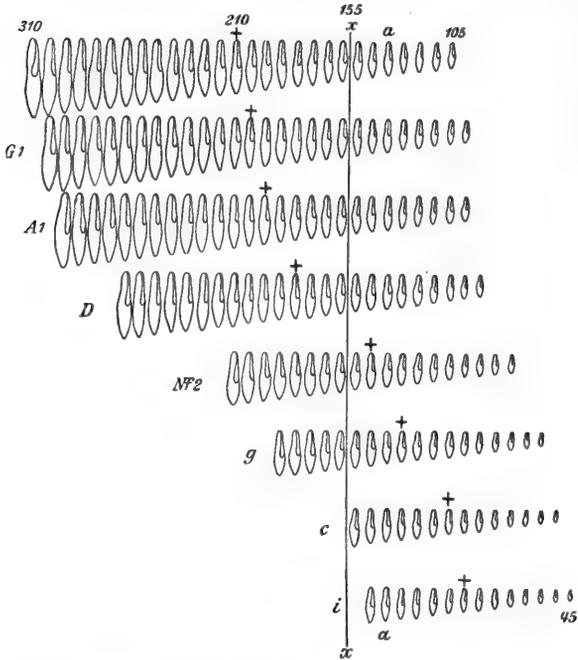


Fig. 50. Die Variationsbreite von 8 reinen Linien einer Population von *Paramecium caudatum*. Die Linie *xx* gibt den Mittelwert der ganzen Population an, + die Mittelwerte der einzelnen Linien. Nach Jennings 1909.

Ausgangsrasse unterscheiden sie sich oft nur ganz geringfügig und können dann von kleinen Modifikationen äußerlich nicht ohne weiteres unterschieden werden; die Hauptsache ist die dauernde, erbliche Veränderung auch unter alten Ausgangsbedingungen und nach Befruchtung, und das kann nur durch streng durchgeführte Zuchtversuche richtig erkannt werden. Die meisten Mutationen werden wohl so geringfügig sein, daß sie der Beobachtung entgehen.

Den einzigen exakt nachgewiesenen Fall einer Mutation bei Protozoen hat Jollos bei Wärmeversuchen mit einer reinen Linie von *Paramecium* festgestellt. Er beobachtete nach neunwöchentlicher Kultur bei 31° normal große und auffallend kleinere Individuen. Variationsstatistisch aufgenommen zeigte die Kultur eine typische zweigipfelige Kurve, während neue von den isolierten größten und kleinsten

Linien vor, die dauernd auch nach Zurückführen der Kultur in die Ausgangsbedingungen erhalten bleiben, bei denen also die innere erbliche

Konstitution eine Änderung erfahren hat, sogenannte Mutationen. Die Mutanten entstehen aus unbekanntem Gründen, nicht wie die Modifikationen in direkter funktionaler Abhängigkeit von Milieuveränderungen, so vielfach bei völlig gleichbleibenden äußeren Bedingungen, oder bei verändertem Milieu oft zugleich nach entgegengesetzter Richtung auftretend; von der

Individuen angelegte Kulturen wesentlich voneinander verschiedene eingipfelige Kurven ergaben. Dabei war die der großen Tiere mit der Ausgangsrasse identisch, die der kleineren aber völlig neu. Außer der geringen Größe — er war die kleinste aller von Jollos gezüchteten Linien — unterschied sie sich auch in physiologischen Eigenschaften, wie Verhalten gegen Wärme, Gifte usw. von der Ausgangsrasse und behielt diese neuen Eigenschaften nicht nur in monatelanger Kultur, sondern auch vor allem nach einer Konjugation.

Dauermodifikation. Bei Protozoen, und zwar bisher nur bei diesen, ist nun noch eine dritte Art von Variabilität nachgewiesen, die zwar zweifellos den Modifikationen zuzurechnen ist, aber andererseits auch gewisse Merkmale der Mutationen aufweist, weshalb sie vielfach fälschlicherweise als solche angesprochen wurde. Es sind das die sogenannten Dauermodifikationen, deren Wesen Jollos bei *Paramaecium* klargelegt hat. Es gelang ihm, reine Linien von *Paramaecium* — und dasselbe ist früher schon für nicht auf ihre Reinheit geprüfte Rassen von Trypanosomen von Ehrlich gefunden worden — in weitgehendem Maße an die vielfach tödliche Dosis von Giften (Arsenikalien) zu gewöhnen, giftfest zu machen. Diese Giftfestigkeit bleibt nun im Gegensatz zu gewöhnlichen Modifikationen hunderte von Generationen hindurch erhalten, auch wenn die Organismen wieder in normale Bedingungen zurückgebracht werden. Giftfeste Trypanosomen sind sogar viele Jahre hindurch unbehandelt weitergeimpft worden, ohne die Giftfestigkeit zu verlieren. Bei Infusorien klingt die Giftfestigkeit nach zahlreichen Generationen (in einem Falle über 600 nachgewiesen) langsam ab; findet aber vorher eine Konjugationsepidemie statt, dann verschwindet sie mit einem Schläge. In analoger Weise hat Gonder für *Trypanosoma lewisi* gezeigt, daß diese erworbene und Tausenden von Generationen „vererbte“ Eigenschaft nach einer Passage durch den Zwischenwirt, die Rattenlaus *Haematopinus spinulosus*, in der eventuell ein Sexualakt stattfindet, verloren geht. Es handelt sich mithin nicht um eine Mutation, eine Veränderung der inneren Konstitution der genotypischen Grundlage, sondern um eine Modifikation von außerordentlich langer Nachwirkung, die aber sofort schwindet, wenn die Gene die Zelle gewissermaßen reorganisieren, wie das bei der Befruchtung der Fall ist.

7. System.

Bis vor etwa 10 Jahren teilte man den Stamm der Protozoen ziemlich allgemein in vier bis fünf einzelne Klassen, nämlich:

1. Die Sarcodina oder Rhizopoda,
2. Mastigophora oder Flagellata,
3. Sporozoa,
4. Infusoria mit den beiden Unterklassen
 - a) Ciliata und
 - b) Suctoria.

Diese Klasseneinteilung gründet sich vorwiegend auf Bewegungsorganellen, mit Ausnahme der rein parasitischen Sporozoen, bei denen dieselben meist rückgebildet sind. Doflein hat dann mit Rücksicht auf die Kernverhältnisse, Fortpflanzungs- und Befruchtungsvorgänge

vorgeschlagen, die drei ersten Klassen als *Plasmodroma*, den Infusorien als *Ciliophora* gegenüber zu stellen. Die Kluft zwischen Infusorien und den übrigen Klassen, die diese neue Einteilung hervorgerufen hat, ist aber durch neuere Befunde aus beiden Gruppen stark überbrückt worden, so daß eigentlich keiner der von Doflein angeführten Charaktere nur allein auf die eine Gruppe zutrifft. Es erscheint uns daher richtiger, wiederum zu dem früheren Modus zurückzukehren, ja sogar die Zahl der Klassen noch zu erhöhen. Die Vermehrung der Klassen ist bedingt durch die Aufteilung der Sporozoen, die Hartmann sowie Léger und Dubosq vorgeschlagen haben. Denn die früheren beiden Unterklassen der Telosporidien und Neo- oder Amoebosporidien sind nach den neueren Untersuchungen sowohl in ihrem Bau wie in ihrer Entwicklung, speziell den Befruchtungsvorgängen vollkommen verschieden. Das einzige, was beiden Gruppen gemeinsam zukommt, sind beschaltete Fortpflanzungsprodukte, sog. Sporen, eine Eigentümlichkeit, die sich aber auch bei anderen Protisten, so bei Rhizopoden und Myxomyceten, Algen und Pilzen findet und die bei den hier in Frage stehenden Gruppen im Zusammenhang mit der parasitischen Lebensweise steht. Für die früheren Telosporidien verwendet man am besten nach dem Vorschlage von Léger und Dubosq den Namen *Sporozoa* in engerem Sinne. Eine weitere Neuerung ist die Zusammenfassung der meisten Blutprotozoen, der typischen Flagellaten wie der früher bei den Telosporidien als Hämosporidien untergebrachten Babesien, Halteridien und Plasmodiden in eine neue Flagellatenordnung, Binukleaten. Da die Hämogregrinen, die früher mit den Plasmodiden vereinigt wurden, sich neuerdings als echte Coccidien erwiesen haben, wird zwar von anderer Seite wieder die Coccidienverwandtschaft der Plasmodiden befürwortet. Die vorliegenden Beobachtungen gestatten noch keine sichere Entscheidung über die systematische Stellung der Plasmodiden, doch scheint mir immer noch die Binukleatenhypothese die besser begründete.

Das System der Protozoen gestaltet sich demnach folgendermaßen:

Stamm: **Protozoa.**

I. Klasse: **Sarcodina.** Bewegung und Nahrungsaufnahme durch Pseudopodien.

1. Unterklasse: **Rhizopoda.**

1. Ordnung: Amoebina, (Hierher die Dysenterieamöben.)

2. Ordnung: Testacea.

3. Ordnung: Foraminifera.

2. Unterklasse: **Heliozoa.**

3. Unterklasse: **Radiolaria.**

4. Unterklasse: **Mycetozoa.**

II. Klasse: **Amoebosporidia.** Rhizopodenartige Parasiten meist mit Cnidosporenbildung nach pädogamer oder autogamer Befruchtung.

1. Unterklasse: **Cnidosporidia.**

1. Ordnung: Actinomyxidia.

2. Ordnung: Myxosporidia.

3. Ordnung: Microsporidia.

2. Unterklasse: **Acnidosporidia.**4. Ordnung: Haplosporidia.5. Ordnung: Sarcosporidia.III. Klasse: **Mastigophora** oder **Flagellata.** Bewegung durch Geißeln.1. Ordnung: Rhizomastigina.2. Ordnung: Protomonadina. (Hierher *Trichomonas* und *Lambliä.*)3. Ordnung: Binucleata. (Hierher die Blutparasiten, *Trypanosomen* und *Plasmodiden.*)4. Ordnung: Euglenoidea.5. Ordnung: Chrysomonadina.6. Ordnung: Cryptomonadina.7. Ordnung: Peridinea.8. Ordnung: Phytomonadina.IV. Klasse: **Sporozoa.** Endoparasiten von Flagellatenabstammung, meist mit einfachen Sporocysten nach isogamer bis oogamer Merogamie.1. Ordnung: Coccidia.2. Ordnung: Gregarinida.V. Klasse: **Infusoria.** Bewegung durch Wimpern.1. Unterklasse: **Ciliata.** Wimpern dauernd.1. Ordnung: Holotricha.2. Ordnung: Heterotricha. (Hierher *Balantidium.*)3. Ordnung: Oligotricha.4. Ordnung: Hypotricha.5. Ordnung: Peritricha.2. Unterklasse: **Suctorina.** Wimpern nur bei Jugendstadien, mit Saugröhren.Anhang: Spirochäten.

Die Ordnungen, die parasitische Formen haben, sind unterstrichen.

Literatur.

Die folgende Literaturliste gibt natürlich nur eine ganz geringe Auswahl der vorliegenden, in den letzten Jahren teilweise ungeheuer angeschwollenen Literatur. Es sind vor allem Arbeiten angeführt, die über einzelne Fragen zusammenfassend berichten und dadurch geeignet sind, weiter in die Literatur einzuführen.

Lehr- und Handbücher.

- Braun, M., 1915. Die tierischen Parasiten des Menschen. 5. Aufl. Würzburg.
 Bütschli, O., 1880—1889. Protozoen. In: Bronns, Klassen und Ordnungen des Tierreichs. Bd. I, 1.—3. Abt.
 Calkins, G. N., 1901. The Protozoa. New York.
 Doflein, F., 1916. Lehrbuch der Protozoenkunde. 4. Aufl. Jena.
 Hartmann, M., 1915. Praktikum der Protozoologie. 3. Aufl. Jena.
 Ders. und Schilling, Cl., 1917. Die pathogenen Protozoen, zugleich Einführung in die allgemeine Protozoenkunde. Berlin 1917.

- Lang-Lühe, 1913/14. Protozoen. 1. u. 2. Lief. In: Lang, Handbuch der Morphologie. Bd. I. Jena.
- Minchin, 1912. Introduction to the Study of the Protozoa. London.
- Prowazek, S. v., 1901. Physiologie der Einzelligen. Leipzig.

Einzelarbeiten.

- Baur, E., 1914. Einführung in die experimentelle Vererbungslehre. 2. Aufl. Berlin.
- Biedermann, W., 1911. Die Aufnahme, Verarbeitung und Assimilation der Nahrung. (Besonders II. Teil. Die Ernährung der Einzelligen.) In: Winterstein, Handb. der vergleichenden Physiologie, Bd. II, 1. Hälfte. Jena.
- Bütschli, O., 1892. Untersuchungen über mikroskopische Schäume im Protoplasma. Leipzig.
- Ders., 1901. Meine Ansichten über die Struktur des Plasmas und einige ihrer Gegner. Arch. Entwicklunsmech., Bd. XI, S. 499.
- Chatton, E., 1910. Essai sur le noyau et la mitose chez les amœbiens. Faits et théories. Arch. Zool. exp. gén., Tome XLV.
- Dobell, 1911. Principles of Protistology. Arch. Protistk., Bd. XXIII.
- Doflein und Köhler, 1912. Überblick über den Stamm der Protozoen. In Kolle-Wassermann, Handb. path. Mikroorganismen. 2. Aufl. Bd. VII. Jena.
- Enriques, P., 1907. La coniugazione ed il differenziamento sessuale negli infusori. Arch. Prot., Bd. IX.
- Ders., 1908. Konjugation und Geschlechtsdifferenzierung bei Infusorien II. Ebenda, Bd. XII.
- Goldschmidt, R., 1913. Einführung in die Vererbungswissenschaft. 2. Aufl. Leipzig.
- Gonder, R., 1911. Untersuchungen über arzneifeste Mikroorganismen. I. Trypanosoma lewisi. Zentralbl. Bakt. 1. Abt. Orig. Bd. LXI.
- Hamburger, Cl., 1914. Infusoria. Handwörterb. d. Naturw., Bd. V, S. 435. Jena.
- Hartmann, M., 1904. Die Fortpflanzungsweisen der Organismen. Biol. Zentralbl., Bd. XXIV.
- Ders., 1909. Autogamie bei Protisten und ihre Bedeutung für das Befruchtungsproblem. Jena. 72 S.
- Ders., 1911. Die Konstitution der Protistenkerne und ihre Bedeutung für die Zellenlehre. Jena.
- Ders., 1913. Rhizopoda. In: Handwörterb. Naturwiss., Bd. VIII, S. 422. Jena.
- Ders., 1914. Der Generationswechsel der Protisten und sein Zusammenhang mit dem Reduktions- und Befruchtungsproblem. Verh. deutsch. zool. Ges. 1914.
- Ders. und v. Prowazek, S., 1907. Caryosom, Blepharoblast und Centrosom. Arch. Prot., Bd. X.
- Ders. und Schüßler, H., 1913. Flagellata. In: Handwörterb. d. Naturw., Bd. III, S. 1179. Jena.
- Hertwig, R., 1902. Die Protozoen und die Zelltheorie. Arch. Prot., Bd. I.
- Ders., 1902. Über Wesen und Bedeutung der Befruchtung. Sitzungsber. Akad. Wiss. München, Bd. XXXII.
- Ders., 1903. Über Korrelation von Zell- und Kerngröße und ihre Bedeutung für die geschlechtliche Differenzierung und die Teilung der Zelle. Biol. Zentralbl., Bd. XXIII.
- Ders., 1907. Über den Chromidialapparat und den Dualismus der Kernsubstanzen. Sitzungsber. Ges. Morph. Phys. München 1907.
- v. Janicki, C., 1911. Zur Kenntnis des Parabasalapparats bei parasitischen Flagellaten. Biol. Zentralbl., Bd. XXXI.
- Ders., 1912. Bemerkungen zum Kernteilungsvorgang bei Flagellaten, namentlich bei parasitischen Formen. Verh. naturforsch. Ges. Basel, Bd. XXIII.
- Jennings, H. S., 1908 u. 1909. Heredity, variation and evolution in Protozoa. I. Journ. exp. Zool., Vol. VI, II. Proc. Am. Phil. Soc. XLVII.
- Ders., 1909. Heredity and Variation in the simplest Organisms. Am. Nat., Vol. XLIII.
- Ders., 1913. The Effect of Conjugation in Paramaecium. Journ. exp. Zool., Vol. XIV.

- Jensen, P., 1902. Die Protoplasmabewegung. *Ergebn. Phys.*, Bd. I.
- Ders., 1912. Allgemeine Physiologie der Bewegung. *Handwörterb. Naturwiss.*, Bd. I, S. 1055.
- Johannsen, W., 1915. Experimentelle Grundlagen der Deszendenzlehre; Variabilität, Vererbung, Kreuzung, Mutation. *Kultur d. Gegenw. Allg. Biol.* Leipzig u. Berlin.
- Jollos, V., 1913. Experimentelle Untersuchungen an Infusorien. *Biol. Zentralbl.*, Leipzig u. Berlin. Bd. XII.
- Ders., 1914. Variabilität und Vererbung bei den Mikroorganismen. *Zeitschr. induct. Abstammungs- u. Vererbungslehre*, Bd. XII.
- Kainsky, A., 1911. Zur Morphologie und Physiologie einiger Infusorien (*Paramecium caudatum*) auf Grund einer neuen histologischen Methode. *Arch. Prot.*, Bd. XXI.
- Koltzoff, N., 1906. Studien über die Gestalt der Zelle. I. *Arch. mikr. Anat.*, Bd. LXVII.
- Ders., 1911. Studien über die Gestalt der Zelle. Teil III. Untersuchungen über die Kontraktilität des Stieles von *Zoothamnium alternans*. *Arch. Zellf.*, Bd. VII.
- Ders., N. K., 1914. Über die Wirkung von H-Ionen auf die Phagozytose von *Carchesium lachmani*. *Int. Zeitschr. phys.-chem. Biol.*, Bd. I.
- Léger, L., 1911. *Caryospora simplex*, Coccidie monosporée, et la classification des Coccidies. *Arch. Prot.*, Bd. XXII.
- Ders. und Dubosq, 1910. *Selenococcidium intermedium* Lég. u. Dub. et la systématique des Sporozoaies. *Arch. zool. exp. gen.*, Ser. 5, Tome V, p. 187.
- Lidfors, 1915. Protoplasma, Zellulärer Bau. In: *Kultur d. Gegenw., Allg. Biologie.* Leipzig u. Berlin.
- Lühe, M., 1902. Über Befruchtungsvorgänge bei Protozoen. *Schrift. phys. ökon. Ges. Königsberg*, Jahrg. 43.
- Maier, N., 1902. Über den Wimperapparat der Infusorien. *Arch. Prot.*, Bd. II.
- Maupas, E., 1888. Recherches experimentales sur la multiplication des Infusoires ciliés. *Arch. Zool. expér. gén.* Ser. 2, Tome VI.
- Ders., 1888. Sur le rajonnement karyogamique des cilies. *Ibid.*, Ser. 2, Tome VII.
- Nirenstein, E., 1905. Beiträge zur Ernährungsphysiologie der Protisten. *Zeitschr. allg. Phys.*, Bd. V.
- Nöller, W., 1913. Die Blutprotozoen des Wasserfrosches und ihre Übertragung. I. Teil. *Arch. Prot.*, Bd. XXXI.
- Plenge, 1896. Über die Verbindungen zwischen Geißel und Kern usw. *Verh. naturh. Ver. Heidelberg*, N. F., Bd. VI.
- Prowazek, S., 1903. Flagellatenstudien. *Arch. Prot.*, Bd. II.
- Ders., 1904. Untersuchungen über einige parasitische Flagellaten. *Arb. Kais. Gesundheitsamt*, Bd. 21.
- Poche, Fr., 1913. Das System der Protozoen. *Arch. Prot.*, Bd. XXX.
- Rhumbler, L., 1898. Physikalische Analyse von Lebenserscheinungen der Zelle. I. Bewegung, Nahrungsaufnahme usw. bei lolosen Rhizopoden. *Arch. Entwicklungsmech.*, Bd. VII.
- Ders., 1902. Der Aggregatzustand und die physikalischen Besonderheiten des lebenden Zellinhalts. *Zeitschr. allg. Phys.*, Bd. I, S. 279 und Bd. II, S. 183.
- Ders., 1910. Die verschiedenartigen Nahrungsaufnahmen bei Amöben als Folge verschiedener Kolloidzustände ihrer Oberfläche. *Arch. Entwicklungsmech.*, Bd. XXX.
- Reichenow, 1912. Hämogregarinen. In: *Prowazek, Handb. d. path. Protozoen*, Lief. 5, S. 602. Leipzig.
- Schaudinn, F., 1900. Untersuchungen über den Generationswechsel bei Coccidien. *Zool. Jahrb., Abt. Anat.*, Bd. XIII.
- Ders., 1902. Studien über krankheitsregende Protozoen. I. *Cyclospora caryolytica*, II. *Plasmodium vivax*. *Arb. Kais. Gesundheitsamt*, Bd. XVIII und XIX.

- Schaudinn, F., 1904. Generations- und Wirtswechsel bei *Trypanosoma* und *Spirochaete*. Arb. Kais. Gesundheitsamt, Bd. XX.
- Ders., 1905. Neuere Forschungen über die Befruchtung bei Protozoen. Verh. deutsch. zool. Ges. 1905.
- Schuberg, A., 1905. Über Cilien und Trichocysten einiger Infusorien. Arch. Prot., Bd. VI.
- Sokolow, B., 1912. Studien über Physiologie der Gregarinen. Arch. Prot., Bd. XXVII.
- Ulehlá, V., 1911. Ultramikroskopische Studien über Geißelbewegung. Biol. Zentralbl., Bd. XXXI.
- Wasielewski, Th. v. und Kühn, A., 1914. Untersuchungen über Bau und Teilung des Amöbenkernes. Zool. Jahrb., Abt. Anat., Bd. XXXVIII.
- Woodruff, 1914. So-called conjugating and non-conjugating races of *Paramecium*. Journ. Exp. Zool., Vol. XVI.
-

Infektion und Immunität.

Von

Geheimrat Professor Dr. **R. Pfeiffer**,
Breslau.

Mit 2 Tafeln und 2 Figuren im Text.

Infektion.

Durch die epochemachenden Untersuchungen Pasteurs und Robert Kochs ist es über allen Zweifel erhaben, daß die sogenannten Infektionskrankheiten durch das Eindringen von lebenden Mikroorganismen in den Organismus entstehen und die Reaktion des Makroorganismus auf die Lebenstätigkeit der in ihm wuchernden Mikroorganismen darstellen. Diese Krankheitserreger gehören teils zur Klasse der Bakterien, teils sind sie zu den sogenannten Protozoen, teils auch in das Gebiet der bisher noch sehr wenig studierten, praktisch bisher unzüchtbaren und mit dem Mikroskop nicht sicher erkennbaren ultravisiblen oder filtrierbaren Virusarten zu rechnen.

Auch auf dem Gebiet der Infektionserreger gilt das Sprichwort: *Natura non facit saltus*. Die pathogenen Mikroorganismen sind nicht *totocelo* von den harmlosen saprophytischen Arten verschieden, sondern wir finden gleitende Übergänge. Von besonderer Bedeutsamkeit für unsere ganze Auffassung der Infektionsprozesse ist die Tatsache, daß kein pathogener Keim für alle Tierspezies in gleicher Weise krankheitserregend zu wirken vermag, sondern wir sehen sehr auffällige Unterschiede derart, daß ein Mikroorganismus, der für die Tierart A den höchsten Grad der Pathogenität besitzt, für eine Tierart B der pathogenen Eigenschaften ganz ermangelt und sich wie ein reiner Saprophyt verhalten kann. Um ein Beispiel anzuführen, sind ganz im allgemeinen die Kaltblüter gegen die Infektionserreger der Warmblüter refraktär. Der Milzbrandbazillus, der vielen Warmblüterarten so gefährlich ist, vermag bei Fischen, bei wirbellosen Tieren nicht mehr festen Fuß zu fassen und Infektion auszulösen. Das wäre an sich, wenn man die enormen Differenzen im gesamten Chemismus der in der Tierreihe so weit auseinander liegenden Spezies berücksichtigt, nicht gerade wunderbar. Aber auch in der enger zusammengehörigen Gruppe der warmblütigen Tiere finden sich sehr auffällige Differenzen.

Der Pestbazillus, der beim Menschen so schwere, überwiegend tödliche Infektionen auslöst, der auch für die ganze Gruppe der Nagetiere hochpathogen ist, ist für das Schwein, das Pferd, das Rind nur von geringer Pathogenität und vermag Vögel, selbst nach massiven Übertragungen, nicht einmal krank zu machen. Ja noch mehr. Im System der Tiere ganz nahestehende Tierspezies können sich gegen bestimmte Infektionserreger ganz verschieden verhalten. Der Rotzbazillus tötet die Feldmäuse in wenigen Tagen in typischer Weise, vermag aber die Hausmäuse nicht zu schädigen; und gerade umgekehrt ist das Verhältnis dieser beiden Nagetierarten gegenüber dem Mäuseseptikämiebazillus. Wir können aus diesen Tatsachen, die sich beliebig vermehren lassen, den Schluß ziehen: Die Pathogenität der Krankheitserreger ist keine absolute Eigenschaft, die sie funditus von den banalen Fäulniserregern scheidet, sondern sie hat nur eine relative Bedeutung. Sie gilt nur ganz bestimmten Tierarten gegenüber. Derartige Erwägungen beweisen ad oculos, wie einseitig Bail vorgeht, wenn er die Bakterien in drei total getrennte Gruppen einteilt, in Ganzparasiten, Halbparasiten und saprophytische Arten. Unter Ganzparasiten versteht er solche Bakterienspezies, die, selbst in den kleinsten Mengen in den Körper eingeführt, sich dort schrankenlos vermehren und den Tod herbeiführen; Halbparasiten sind Krankheitskeime, die, nur in bestimmten nicht zu kleinen Mengen auf einmal in den Organismus gelangend, dort festen Fuß fassen können. Bail berücksichtigt dabei nicht genügend, daß dieselben Mikroben für differente Tierarten hier als Ganzparasiten, dort als Halbparasiten, ja sogar als Saprophyten sich verhalten können. Wir sind zu dem Schluß genötigt, daß die Vorgänge, die wir als Infektion bezeichnen, die Resultante zweier gegeneinander wirkender Prozesse darstellen, nämlich der pathogenen Eigenschaft des Krankheitserregers einerseits (Virulenz) und der Reaktion des befallenen Tierorganismus andererseits (Disposition). Es wird nötig sein, diese beiden Faktoren der Infektion gesondert zu betrachten.

Die Virulenz der Krankheitserreger.

Unter Virulenz verstehen wir die Fähigkeit der Krankheitserreger, im Organismus durch ihr Wachstum Abänderungen des normalen Ablaufes der Lebensvorgänge einzuleiten, die als Krankheit erscheinen und, wenn sie einen gewissen Grad überschreiten, den Tod des Organismus herbeiführen. Es wird später gezeigt werden, daß bei jeder Infektion auch Giftwirkungen ganz wesentlich mit beteiligt sind, und wir kennen sogar Infektionskrankheiten, bei denen, wie bei Tetanus und Diphtherie, diese toxischen Komponenten so im Vordergrund stehen, daß sie die durch das Bakterienwachstum an sich hervorgerufenen Störungen bei weitem überwiegen. In der Regel aber können wir den Begriff der Virulenz direkt mit der Wachstumsenergie der Erreger im Organismus identifizieren. Es ist schon hervorgehoben worden, daß ein und derselbe Krankheitserreger gegenüber den verschiedenen Tierspezies außerordentlich abweichende Grade der Virulenz aufzuweisen vermag. Andererseits ist es wichtig, daß auch für eine und dieselbe Tierart die infektiöse Kraft eines bestimmten Krankheitserregers nicht unter allen Umständen konstant bleibt, sondern Schwankungen erleidet, die wir als Verstärkung oder Abschwächung der Virulenz bezeichnen. Unter diesen Umständen ist es wünschenswert, über Methoden

zu verfügen, durch welche der momentan vorhandene Virulenzgrad zahlenmäßig mit einer gewissen Genauigkeit zu bestimmen ist.

Bei Tierversuchen überzeugt man sich sehr bald, daß der Grad der Infektiosität zahlreicher Krankheitserreger in direkter Abhängigkeit ist von der Zahl der gleichzeitig einverlebten Keime und daß auch die gefährlichsten Krankheitsstoffe entweder ganz reaktionslos ertragen werden oder doch nur leichte, spontan heilende Krankheiten auslösen, wenn die Infektionsdosis unter eine gewisse minimale Quantität herabgedrückt wird. Wir haben so die Möglichkeit, durch Bestimmung der **Dosis letalis minima** die Virusintensität festzulegen. Das gilt natürlich nur, wenn die Versuchsbedingungen möglichst identisch gewählt werden, wenn stets Tiere derselben Art und derselben Größe benutzt werden, wenn ferner die Art der Einverleibung des Virus möglichst gleichartig gestaltet ist. So können wir z. B. die Virulenz einer Cholerakultur bemessen nach denjenigen Bruchteilen einer Öse von 2 mg Fassungskraft, die gerade noch bei Verwendung 24stündiger Agarkultur und bei intraperitonealer Einspritzung Meerschweinchen von 200 g Gewicht zu töten vermögen. Bei Streptokokken, um ein anderes Beispiel anzuführen, ermitteln wir zu demselben Behufe die kleinste Quantität einer 24stündigen Bouillonkultur, welche erwachsene Kaninchen vom subkutanen Gewebe oder auch von der Blutbahn aus septikämisch tötet. Bei den höchsten Graden der Virulenz, z. B. bei Infektion der Mäuse mit Milzbrand, der Meerschweinchen mit Tuberkulose oder Pest, der Tauben mit Hühnercholera, scheint unter Umständen schon ein einziger Keim, der in den Tierkörper gelangt, ausreichend zu sein, um durch schrankenlose Vermehrung den Tod herbeizuführen.

Eine andere viel benutzte Methode der Virulenzbestimmung bedient sich der Art und der Ausdehnung der im Organismus des Tieres sich abspielenden pathologischen Veränderungen als Maßstab. Krankheitserreger, die den untersten Grad der Virulenz repräsentieren, rufen nur lokale Entzündungs- und Eiterungsprozesse hervor und auch nur dann, wenn mit einem Ruck größere Quantitäten des infektiösen Materials einverleibt werden. Bei einem höheren Grad von Virulenz haben die anfangs lokalen Prozesse die Tendenz, sich zunächst per continuitatem auszubreiten (Beispiel: die fortschreitende Durchwachsung der Lymphspalten des Coriums durch Streptokokken im Erysipel). Bei noch höheren Stufen der Infektionskraft treten die Erreger von der primären Ansiedlungsstelle frühzeitig in das Blut hinein und erzeugen durch den Kreislauf weithin verstreut, metastatische Prozesse (Beispiel: Tuberkelaussaat bei Miliartuberkulose, Pyämie bei Staphylokokken-erkrankungen) oder auch, wenn eine Wucherung der Erreger in der Blutbahn selbst statthat, septikämische Erkrankungen. Bei sehr hochvirulenten Erregern können die Veränderungen an der Invasionsstelle sehr gering sein oder vollständig fehlen, so daß scheinbar die Infektion unter dem Bilde einer primären septischen Allgemeinerkrankung verläuft. Tier- und Menschenpathogenität laufen keineswegs parallel und es ist daher unter Umständen sehr irreführend, die Virulenz von Erregern menschlicher Infektionsprozesse nach Tierversuchen bemessen zu wollen.

Abschwächung der Krankheitserreger.

Seit langem ist bekannt, daß die Virulenz der direkt aus dem Tierkörper gezüchteten pathogenen Stämme manchmal nicht unerheblichen Schwankungen unterliegt. Besonders deutlich treten derartige Differenzen der Infektiosität frisch gezüchteter Stämme bei der Tuberkulose, bei Diphtherie hervor, sie sind aber gelegentlich fast bei allen Infektionserregern mehr oder weniger ausgesprochen zu beobachten. Von größter Bedeutung ist aber die Tatsache, daß Bedingungen existieren, durch welche die Virulenz absichtlich erhöht oder, was in der Regel leichter zu erreichen ist, auch abgeschwächt werden kann, eventuell sogar bis zu einem vollständigen Verlust der pathogenen Eigenschaften.

Eine solche Abschwächung tritt, soweit wir übersehen können, bei allen Infektionserregern, die in künstlichen Kulturen züchtbar sind, bei längerer Fortdauer der Fortzüchtung spontan ein. Gewisse Erreger pflegen ihre anfängliche Virulenz recht lange zu bewahren (Beispiel: Tuberkulose und Pest, ferner sporenbildende Infektionsstoffe

in Gestalt der Dauerformen). Andere wieder erweisen sich schon nach wenigen Generationen auf künstlichen Substraten in hohem Grade abgeschwächt (Beispiel: die Rotzbazillen und die Choleravibrionen). Die Abschwächung selbst tritt ganz regellos ein, manchmal direkt sprungweise, und ist wohl bedingt einerseits durch den schädlichen Einfluß der von den Erregern in künstlichen Substraten erzeugten und sich anhäufenden Stoffwechselprodukte, andererseits dürfte es sich um Nichtgebrauch gewisser Funktionen handeln, welche im Tierkörper den Kampf der eingedrungenen Mikroorganismen mit den Zellwirkungen des Makroorganismus ermöglichen. Es wird darauf späterhin bei Besprechung der die Immunität bedingenden Schutzstoffe zurückzukommen sein. Die Spontanabschwächung ist für das Arbeiten mit den im Laboratorium fortgezüchteten Kulturen eine sehr störende, stets zu beachtende Fehlerquelle.

Experimentell kann Abschwächung durch Einwirkung von Kulturbedingungen erreicht werden, bei denen die Mikroorganismen, ohne direkt abgetötet zu werden, doch eine progressive Schädigung erleiden. Praktisch am wichtigsten ist die Benutzung höherer Temperaturen. Nachdem Toussaint 1880 Milzbrandblut durch 10 Minuten langes Erwärmen auf 55° abgeschwächt hatte, zeigte Pasteur, daß durch längerdauernde Züchtung die Milzbrandreinkulturen bei $42,6^{\circ}$, also ganz in der Nähe der oberen Wachstumsgrenze, eine fortschreitende, durch das Verhalten der veränderten Milzbrandkulturen gegenüber bestimmten Laboratoriumstieren (Kaninchen, Meerschweinchen, Mäusen) annähernd zu definierende Abschwächung erfahren.

Am empfänglichsten für Milzbrand ist die Maus, es folgt das Meerschweinchen und zuletzt das Kaninchen. Pasteur nannte Milzbrandkulturen, die ihre Pathogenität für Kaninchen eingebüßt haben, aber noch Meerschweinchen und Mäuse töten, aus später zu erklärenden Gründen *deuxième Vaccin* und länger abgeschwächte Kulturen, die, auch für Meerschweinchen unschädlich geworden, nur noch Mäusen gefährlich sind, *premier Vaccin*. Durch längere Fortdauer des Abschwächungsversuches kann man den Milzbrand sogar für Mäuse apathogen machen. Von besonderer theoretischer und praktischer Wichtigkeit ist die Tatsache, daß die so gewonnenen abgeschwächten Rassen des Milzbrandes diese erworbene Eigenschaft äußerst hartnäckig durch große Reihen von Generationen bewahren. Auch auf Nährböden, die mit kleinen, nicht direkt abtötenden Mengen bestimmter Desinfizientien versetzt sind, läßt sich Abschwächung erreichen. Für das Virus der Hundswut nahm Pasteur eine fortschreitende Abschwächung durch Eintrocknen an, wohl mit Unrecht, da es sich in diesem Spezialfall um ein Absterben der Krankheitserreger und einfache Verminderung der Zahl der noch infektionstüchtigen Keime handeln dürfte. Dagegen ist bedeutungsvoll die Abschwächung, welche gewisse Infektionsstoffe bei der Passage durch bestimmte Tierarten erleiden. Das älteste und wichtigste Beispiel ist die Umwandlung des Variolavirus in die für den Menschen harmlosen Vakzine im Körper des Rindes. Hier verändert sich schon nach einer einzigen Passage das für den Menschen so überaus gefährliche Variolagift in eine Modifikation, die nur noch lokale Pusteln an der Stelle der Einimpfung erzeugt, aber unfähig ist, eine Allgemeinerkrankung hervorzurufen. Und diese in wenig Tagen entstandene Abschwächung ist absolut bleibend. Nie ist beobachtet worden, daß durch Menschenpassagen die Vakzine den Typus der Variola wieder angenommen hätte; im Gegenteil wird durch weiter fortgesetzte Übertragungen von Mensch auf Mensch die noch stark wirksame originäre Vakzine in die im Verhältnis dazu milde humanisierte Vakzine übergeführt. Auch für das Hundswutgift gilt ähnliches, da wir zu der Annahme gezwungen sind, daß dasselbe durch die Fortzüchtung im Kaninchen seine Pathogenität für den Menschen so gut wie vollständig einbüßt. Nur bedarf es hier unter Umständen Hunderter von Kaninchenpassagen, um das Straßenvirus in *Virus fixe* zu verwandeln. Weitere Beispiele, welche gleichfalls hierher gehören, werden besonders in dem speziellen Teil auf dem Gebiet der Protozoenerkrankungen zu erwähnen sein.

Verstärkung der Virulenz.

Die klassische Methode der Virulenzverstärkung beruht auf Tierpassagen und es gelingt auf diesem Wege, die höchsten Grade der Virulenz künstlich zu erzeugen. Offenbar beruht dies darin, daß die Erreger ihre Abwehreinrichtungen gegen die Widerstände des Tierkörpers durch eine Art von Übung bis zum höchstmöglichen Grade entwickeln. Es ergibt sich hierbei aber die überraschende Tatsache, daß eine durch Tierpassagen entstandene Virulenzsteigerung für eine bestimmte Tierpezies keineswegs in allen Fällen auch die Infektiosität gegenüber anderen empfänglichen Tierarten erhöht, im Gegenteil kann Virulenzabnahme beobachtet werden. So wissen wir, daß Streptokokken, die durch Passagen für Mäuse hochvirulent geworden sind, für Kaninchen fast unwirksam sein können, und umgekehrt; hochgradig tierpathogene Streptokokken brauchen keineswegs für den Menschen infektiös zu sein, wie dies Koch und Petruschky durch ihre zu therapeutischen Zwecken vorgenommenen Impfungen bewiesen haben. Wir können demnach von einer Art von spezifischer Steigerung der Virulenz sprechen.

Im allgemeinen ist die Abschwächung von Krankheitserregern viel leichter und regelmäßiger zu erreichen, wie deren Verstärkung. Es gibt ferner für jeden Infektionsstoff eine maximale Infektiosität, die offenbar in dem molekularen Bau des Protoplasmas begründet ist und die sich durch noch so lange fortgesetzte Tierpassagen nicht weiter steigern läßt.

Die kostspieligen Tierpassagen lassen sich bei manchen Infektionserregern unter bestimmten Verhältnissen umgehen, durch die im Pasteurschen Institut zuerst ausgearbeitete Säckchenmethode. Hierbei werden die Reinkulturen in vollkommen geschlossenen Säckchen aus dünnen Zelloidinmembranen oder auch in Schilfrohrsäckchen in die Bauchhöhle der betreffenden Tiere gebracht, um dort mehr oder weniger lange Zeit zu verweilen. Durch die Membran treten dann die Körperflüssigkeiten mit den Mikroorganismen in Wechselwirkung, während letztere zugleich gegen zu starke, abtötende humorale Wirkungen und gegen direkt zelluläre Einflüsse (Phagozytose) geschützt sind. Auch mit dieser Methode kann eine spezielle Anpassung einzelner Virusarten an bestimmte Tierspezies und damit eine spezifische Steigerung der Virulenz erreicht werden.

Konservierung der Virulenz.

Die spontane Abschwächung der Infektionserreger macht besondere Methoden notwendig für die Konservierung der Virulenz über längere Zeiträume. Eine allgemein gültige Methode läßt sich hierfür nicht angeben. Sporenbildende Krankheitserreger, wie Milzbrand z. B., bewahren die Virulenz erfahrungsgemäß am besten in Sporenform, z. B. an Seidenfäden getrocknet. Die Bakterien der hämorrhagischen Septikämie werden am besten in ihrem natürlichen Medium, im infizierten Blut, unter aseptischen Kautelen aufbewahrt. Die sehr diffizilen Pneumokokken erhalten ihre Virulenz am besten im Blut, in dicken Schichten an Seidenfäden angetrocknet. Streptokokken werden nach Petruschky im Gelatinestich bei Eisschranktemperatur konserviert; die gleichfalls sehr leicht abschwächbaren Cholerabazillen bleiben virulent bei Fortzüchtung in spezifischem Immuserum oder in Nährböden, die mit derartigem Immuserum versetzt sind.

Ursachen der Virulenz.

Die theoretischen Vorstellungen über das Wesen der Virulenz gingen ursprünglich von relativ einfachen Vorstellungen aus. So er-

klärt Smirnow die Abschwächung als die Folge einer durch äußere Umstände herbeigeführten Degeneration des Protoplasmas der Erreger und in einer dadurch bedingten herabgesetzten Wachstumsenergie und erhöhter Empfindlichkeit gegenüber schädigenden Einflüssen aller Art. Behring dachte bei seinen Untersuchungen über die Virulenz der Milzbrandbakterien an die stärkere Säureproduktion der virulenten gegenüber den abgeschwächten Milzbrandrassen, durch welche gewisse, den Milzbrandbakterien feindliche, alkalisch reagierende Stoffe des Serums, vor allen Dingen bei der Ratte, neutralisiert werden sollten. Metschnikoff hatte zuerst gesehen, daß die Milzbrandbazillen im Tierkörper sich häufig mit einer schleimigen Hüllsubstanz umkapseln, welche er als Giftsaum bezeichnete. Eine ähnliche Kapselbildung im Tierkörper tritt auch bei manchen anderen Mikroorganismen hervor, z. B. in ausgesprochenem Maße bei den Pneumokokken. Viele Autoren (Gruber, Bail, Preisz) erklären diese Kapseln für eine Schutzvorrichtung der Erreger, durch welche sie sich vor den schädigenden Wirkungen der Körpersäfte oder der Körperzellen schützen. Die Virulenz dieser Bakterienarten würde also auf der Fähigkeit beruhen, beim Eindringen in den Tierkörper diese Schutzhüllen zu bilden, ehe der Organismus Zeit hat, sich seiner Waffen zur Abtötung der eindringenden Bakterien zu bedienen. Diese scheinbar so einfache Erklärung hätte viel für sich, wenn die Kapselbildung nur im Tierkörper zustande käme. Das ist aber keineswegs der Fall. Auch in künstlichen Kulturen, wo doch jeder Anlaß zur Ausbildung einer Schutzhülle fehlt, besonders in serumhaltigen Substraten, läßt sich Kapselbildung mit Leichtigkeit erzielen. Wir haben deshalb Grund zu der Annahme, daß die Dinge in Wirklichkeit gerade umgekehrt liegen, die Kapseln sind nicht die Ursache der Virulenz, sondern, weil die betreffenden Bakterien virulent sind und deshalb in den tierischen Flüssigkeiten wachsen können, bilden sie unter dem Einfluß der Ernährung durch die Eiweißsubstanzen des Tierkörpers die schleimigen Umhüllungen. Für diese letztere Deutung spricht auch die Tatsache, daß die Kapseln tragenden Milzbrandbakterien im Reagenzglasversuch gegen bakterientötende Stoffe, auch gegen die bakteriziden Serumwirkungen, keineswegs widerstandsfähiger sind als kapsellose Individuen. Allerdings sollen sie gegen die Phagozytose sich resistent erweisen. Auch die Vorstellung von Bail, wonach im Tierkörper wachsende Typhusbazillen besondere Eigentümlichkeiten annehmen, die sie als „tierische Bazillen“ (gegenüber den gewöhnlichen Kulturbakterien) charakterisieren und auf welche ihre Widerstandsfähigkeit gegen die abtötenden Einflüsse des Körpers zu beziehen sei, hat sich nach den Untersuchungen Bezzolas nicht als stichhaltig erwiesen. Ähnlich steht es mit der von Kruse herrührenden Hypothese, daß die Virulenz auf der Sekretion besonderer Stoffe beruht, welche die Gegenwirkungen des Organismus paralysieren. Kruse nannte diese hypothetischen Substanzen ursprünglich Lysine, Bail der die Kruseschen Vorstellungen weiter verfolgte, bezeichnete sie als Aggressine. Diese Lysine oder Aggressine sollten von den Bakteriengiften verschieden und selbst ungiftig sein. In ihrer Gegenwart haben sonst subletale Dosen des Infektionsstoffes tödliche Wirkungen, und zwar sieht Bail die Hauptursache dieser die Infektion begünstigenden Wirkung in der Abwehr der Leukozyten, die auf Grund der bekannten Metschni-

koffischen Phagozytentheorie direkt oder indirekt als infektionshemmend betrachtet werden.

Es besteht kein Grund, diese Aggressine als Substanzen *sui generis* zu betrachten. Sie finden sich nicht, wie Bail ursprünglich glaubte, ausschließlich in den pathologischen Exsudaten, sondern lassen sich künstlich durch Extraktion aus Bakterien gewinnen, sind also höchstwahrscheinlich mit bakteriellen Giftkörpern identisch. Ihre infektionsbefördernde Wirkung entbehrt der Spezifität und ebenso fehlt der Beweis, daß sie imstande sind, eine besondere Form der Immunität, die Antiaggressineimmunität, hervorzurufen.

Eine eingehende Prüfung hat diese Frage durch R. Pfeiffer und Scheller erfahren. Impft man Tauben mit dem *Vibrio Metschnikoff* in den Brustmuskel, so entwickelt sich ein ausgedehntes ödematöses Infiltrat um die geimpfte Stelle herum. Die hieraus zu gewinnende Ödemflüssigkeit müßte nach Bail das Aggressin des *Vibrio Metschnikowi* enthalten. Es wurden nun in exakten vergleichenden Versuchen Reihen von Tauben mit dem Aggressin und mit abgetöteten Vibrionengarkulturen aktiv immunisiert. Es ergab sich, daß die Aggressintiere nur geringe Andeutungen von Immunität aufwiesen, während die mit minimalen Mengen aggressinfreier sterilisierter Agarkulturen der Vibrionen vorbehandelten Tauben in der überwiegenden Mehrzahl die Impfung mit den lebenden Infektionserregern überlebten.

Schon vor Bail hatten R. Pfeiffer und Friedberger gezeigt, daß normale Sera nach kurzdauernder Behandlung mit abgetöteten Cholera- und Typhusbakterien, die nachher wieder abzentrifugiert wurden, Eigenschaften annehmen, welche mit denen der Bailschen Aggressine in bemerkenswerter Weise übereinstimmen. Schon kleine Mengen derartiger antagonistischer Sera, 0,3 ccm z. B., wirkten in hohem Grade infektionsbefördernd, und zwar spezifisch auf diejenige Bakterienspezies, mit der die Ausfällung vorgenommen war. Im Falle der Cholera vermochten sie bis zu drei lösende Dosen des Choleraimmunserums zu paralisieren. Die Aggressine Bails leisten ähnliches nur in massiven Mengen. Bail hat diese von R. Pfeiffer und Friedberger entdeckten „antagonistischen“ Wirkungen der normalen, mit Bakterien ausgefällten Sera nicht genügend berücksichtigt und der Möglichkeit, daß seine Aggressine mit diesen antagonistischen Stoffen zusammenfallen, zu wenig Rechnung getragen.

Zunächst noch ganz vereinzelt steht der Befund Rosenows, der aus virulenten Pneumokokken einen als Virulin bezeichneten Stoff extrahieren konnte, der avirulenten Pneumokokken Phagozytoseresistenz verleihen konnte. Die ihres Virulins beraubten, ursprünglich nicht phagozytierbaren virulenten Pneumokokken wurden nunmehr von Phagozyten gierig aufgenommen.

Größere Bedeutung ist Theorien zuzuerkennen, welche die Virulenz durch besondere Beziehungen der Erreger zu den auf sie eingestellten spezifischen Schutzstoffen des Organismus zurückführen. So kann nach R. Pfeiffers Auffassung die Virulenz der Choleraerregern auf eine besondere Affinität und auch auf eine stärkere Widerstandsfähigkeit der virulenten Vibrionen gegen die Schutzstoffe bezogen werden, wodurch lokal eine mehr oder weniger vollständige Absorption derselben eintritt, welche natürlich Ursache raschen und ungehinderten Wachstums der überlebenden Keime werden kann. Andererseits wissen wir, daß die Virulenz umgekehrt auf dem Verlust der Affinität zu den Schutzstoffen beruhen kann. Man spricht dann von serumfesten Stämmen, wie sie besonders bei den Typhusbazillen genauer studiert sind. Dagegen ist bis jetzt noch nirgends der Beweis dafür erbracht worden, daß die Erreger imstande sind, die ihrem Wachstum entgegenstehenden Schutzstoffe direkt zu zerstören. Auch ein Parallelismus der Virulenz mit der Höhe der Giftproduktion ist keineswegs

überall nachweisbar. Bei den Rauschbrandbazillen fanden Grassberger und Schattenfroh zwei Rassen, von denen die eine hochinfektiös war, aber der Fähigkeit, Toxine zu erzeugen, entbehrte, während die zweite bei ausgesprochenem toxischen Vermögen nur sehr gering entwickelte Infektiosität erkennen ließ. Nicht einmal bei den Diphtheriebakterien, die doch als Hauptwaffe im Kampfe mit dem Tierkörper eines spezifischen Giftstoffes sich bedienen, ist ein vollständiger Parallelismus zwischen Toxinbildung und Virulenz anzunehmen. Auffälligerweise ist gerade bei den besonders wirksamen Krankheitserregern, wie bei den Milzbrand-, Pest- und Hühnercholera-bakterien, die toxische Quote des Infektionsprozesses wenig ausgesprochen. Es werden diese Verhältnisse späterhin noch näher zu betrachten sein. Eine allgemeine Theorie der Virulenz ist zurzeit noch nicht zu geben. Es scheint vielmehr, als ob bei jeder einzelnen Art der Krankheitserreger besondere Bedingungen eine Rolle spielen.

Disposition des Tierkörpers.

Auch die zweite Komponente, welche zum Zustandekommen einer Infektion notwendig ist, die besonderen Eigenschaften des empfänglichen Tierkörpers, die wir als Disposition bezeichnen können, ist starken Schwankungen ausgesetzt. Wir sehen zunächst, daß nicht einmal die verschiedenen Individuen einer Tierart sich unter sonst absolut identischen Versuchsbedingungen gegen Infektion gleichmäßig verhalten. Vielfach sind junge Individuen weniger resistent, als die voll erwachsenen. Höchst merkwürdig ist auch die Beobachtung, daß Tiere mit weißem Haarkleid, die sogenannten Albinos, auf gewisse Infektionen stärker reagieren.

Auch beim Menschen sind individuelle Unterschiede nachweisbar. Nicht alle Individuen, die z. B. choleraverseuchtes Wasser trinken, erkranken gleich schwer, sondern es finden sich immer zahlreiche Personen, die, obwohl nachweisbar infiziert, entweder ganz gesund bleiben, oder doch nur mit leichtesten Krankheitserscheinungen reagieren. Solche Individuen sind besonders gefährlich, da sie, ohne durch Krankheitssymptome Verdacht zu erwecken, die Seuchenkeime in unkontrollierbarer Weise verschleppen können. Derartige **Bazillenträger** sind bei Cholera, bei Typhus, Paratyphus, Meningitis cerebrospinalis epidemica und Diphtheritis festgestellt worden. Erwähnenswert ist die enorme Verbreitung des *Diplococcus lanceolatus* bei gesunden Individuen, eine Tatsache, die das Entstehen der kruppösen Pneumonie ohne jede Beziehung zu früheren Fällen der Krankheit nach unspezifischen sekundären Einflüssen, Erkältung, Trauma, verständlich macht. Epidemiologisch wichtig ist ferner die Feststellung, daß gewisse Krankheitskeime sich in der Gallenblase und in der Harnblase festsetzen können. Sie finden dort ein ständig sich erneuerndes, ihnen zusagendes Nährmaterial, ferner eine gleichmäßige optimale Temperatur, sind gegen die Konkurrenz der Saprophyten geschützt und gleichzeitig dem schädlichen Einfluß der lebenden Körperzellen und der Körpersäfte entzogen. Sie wuchern daher in diesen Schlupfwinkeln üppig jahre- und jahrzehntelang und werden mit den Exkreten ausgeschieden. Solche **Dauer-ausscheider**, die ganz besonders bei Typhus und Paratyphus vorkommen, spielen eine sehr wichtige Rolle bei der Epidemiologie dieser Seuchen.

Die Disposition des Tierkörpers kann auch auf experimentellem Wege sowohl im positiven, wie auch im negativen Sinne verändert werden. Die Disposition wird verstärkt durch alle Einflüsse, welche den normalen Ablauf der Lebensprozesse in ungünstigem Sinne beeinflussen. Hunger und Überanstrengung sind nach dieser Richtung hin besonders wirksam. So können Tauben, welche in normalem Zustande gegen Milzbrand refraktär sind, durch mehrtägiges Hungern milzbrandempfindlich werden. Durch Übermüdung in einer sich drehenden Trommel gelingt es die Empfänglichkeit der Ratten für Milzbrand und Rauschbrand zu erhöhen. Hühner, welche durch Eintauchen in kaltes Wasser abgekühlt werden, Frösche, die in die ihnen ungewohnte hohe Temperatur des Brutschrankes gebracht werden, verlieren ihre natürliche Immunität gegen Milzbrand. Alle möglichen Gifte schädigen die normale Widerstandsfähigkeit des Individuums. Auch pathologische Veränderungen des Stoffwechsels, beispielweise bei Diabetes, erhöhen wie dies aus der menschlichen Pathologie wohl bekannt ist, die Disposition für Eiterungsprozesse und für die Lungentuberkulose. Infektionsbegünstigend wirken lokale Schädigungen des Gewebes durch Traumen, durch Injektion von gewissen chemischen Stoffen, z. B. Milchsäure (Tetanus und Rauschbrand). Bedeutungsvoll ist ferner die Erhöhung der Disposition für bestimmte Krankheitserreger, welche durch das Bestehen einer zweiten Infektion gesetzt wird. Wir sprechen dann von Misch- oder Sekundärinfektion. Besonders regelmäßig sehen wir bei Scharlach das Eindringen von Streptokokken von der krankhaft veränderten Rachenschleimhaut aus in das Körpergewebe. Auch bei schweren Pockenfällen und Diphtherie ist eine solche Komplikation mit Streptokokkensekundärinfektion nicht selten. Die ulzeröse Lungenthese ist nicht allein das Werk des Tuberkelbazillus, sondern beruht fast stets auf dem Zusammenwirken von Entzündungserregern mit der nekrotisierenden Wirkung der Tuberkelbazillen.

Eine Erhöhung der Widerstandsfähigkeit tritt gesetzmäßig während des Verlaufes von nicht direkt zum Tode führenden Infektionen auf. Sie ist das Hauptmittel des Organismus, durch welches er sich der eingedrungenen Krankheitskeime zu erwehren versucht, und sie ist es, welche die Heilung herbeiführt. Wir nennen diesen Zustand Immunität und sprechen im Gegensatz zur natürlichen Immunität von erworbener oder spezifischer Immunität, da die so entstandene Widerstandsfähigkeit des Organismus nur immer demjenigen Krankheitskeim gegenüber sich geltend macht, unter dessen Einfluß sie entstanden ist. So wissen wir aus jahrtausendelanger Erfahrung, daß das Überstehen einer Pockenerkrankung in der Regel für das ganze Leben einen Schutz gegen die Neuinfektion mit dieser Seuche gewährt, nicht aber gegen Typhus, gegen die Masern oder sonst irgend eine andere Infektionskrankheit. Ein Mensch, der einen Typhus überstanden hat, wird vielleicht nicht auf Lebenszeit, aber doch auf Monate und Jahre hinaus gegen den Typhus sich geschützt erweisen, wird aber in einer Choleraepidemie sich nicht anders verhalten, wie der Durchschnitt der anderen Individuen. Die durch das Überstehen einer Krankheit erworbene Widerstandsfähigkeit gegen den betreffenden Krankheitserreger nennen wir nach dem Vorschlage von Ehrlich auch **aktive Immunität**, weil der Organismus bei ihrem Zustandekommen selbsttätig beteiligt ist. Wir wissen, daß bei ihrer Entstehung im Organismus

tiefgreifende Veränderungen sich ausbilden, wobei Schutzstoffe spezifischen Charakters entstehen und besonders im Blutserum sich nachweisen lassen. Durch Injektion derartigen, an spezifischen Schutzstoffen reichen Serums vermag man einen gewissen Grad von Immunität auch auf fremde Tiere, nicht allein derselben Spezies, sondern auch anderer Arten und selbst Gattungen, zu übertragen. Da der so geschützte Tierkörper nicht durch eigene Lebenstätigkeit widerstandsfähig geworden ist, sondern rein passiv die in einem fremden Organismus entstandenen Schutzstoffe für die Zwecke der Verteidigung gegen den Infektionserreger, auf welchen diese spezifisch eingestellt sind, gebraucht, so sprechen wir mit Ehrlich in derartigen Fällen von einer **passiven Immunisierung**.

Immunität.

Aktive und passive Immunisierung.

Die aktive Immunität, welche nach dem Überstehen einer spontan erworbenen Infektionskrankheit sich ausbildet, wird besonders bei denjenigen Seuchen, welche durch die Intensität der krankmachenden Wirkung ihrer Erreger das Leben bedrohen, nur mit großen Gefahren und Verlusten erreicht. Seit Jahrtausenden besteht das Bestreben, Methoden der aktiven Immunisierung ausfindig zu machen, welche den Schutz des Organismus gegen den Infektionsprozeß ohne stärkere Gefährdung des Lebens ermöglichen und die infolgedessen für die prophylaktische Anwendung in großem Maßstabe brauchbar sind. Es zeigte sich, daß selbst vollvirulente Krankheitskeime unter gewissen Bedingungen zur aktiven Immunisierung Verwendung finden können, da es möglich ist, durch besondere Lokalisation der künstlich gesetzten Infektion den resultierenden Krankheitsprozeß so abzuschwächen, daß die durch ihn bedingte Gefährdung in engen Grenzen bleibt.

Das älteste bekannte Beispiel ist die sogenannte Inokulation des Pockenstoffes. Bei dem epidemischen Auftreten der Pocken erfolgt die Ansteckung in der Regel von den Schleimhäuten aus. Hier entstehen die Mutterpocken, von denen die Generalisierung des Infektionsstoffes ihren Ausgang nimmt. Bei der künstlichen Pockenimpfung wird die Pockenlymphe in kleinen Stichwunden der äußeren Haut eingepflegt mit dem empirisch festgestellten Erfolg, daß die darauf folgende Pockenerkrankung in der Regel viel leichter verläuft als die spontan entstehende Variola. Ein weiteres Beispiel ist die Schutzimpfung der Rinder gegen die Lungenseuche, wobei der infektiöse Lungensaft in die Schwanzspitze der zuschützenden Tiere eingepflegt wird. Es entwickelt sich hier eine sehr heftige, oft bis zur Nekrose fortschreitende lokale Entzündung; die Allgemeininfektion pflegt aber so leicht zu sein, daß die geimpften Tiere den Eingriff in der Regel überstehen und dann gegen den natürlichen Infektionsmodus der Lungenseuche immun geworden sind. Hierher gehört auch die zuerst von Ferran inaugurierte Schutzimpfung des Menschen mit vollvirulenten lebenden Cholera vibriolen. Die Erreger, welche auf der Schleimhaut des Dünndarmes sich aufs intensivste vermehren und eine Enteritis acutissima erzeugen, werden in das subkutane Gewebe gespritzt, wo sie ungünstige Lebensbedingungen finden und daher, ohne sich im Körper zu vermehren, der Zerstörung anheimfallen. Die Rinderpestimmunisierung nach Koch beruht auf der subkutanen Einverleibung der noch unbekannteren Erreger in der Galle der an Rinderpest gestorbenen Tiere. Die Galle enthält den vollvirulenten Infektionsstoff; trotzdem bleibt die Allgemeininfektion aus, weil die mitinjizierte Galle auf noch nicht ganz klare Weise auf die Wucherung der Rinderpestmikroben hemmend wirkt, so daß nur eine lokal begrenzte, aber zur aktiven Immunisierung ausreichende Infektion entsteht. Sehr interessant ist die Methode von Heymann zur Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose, bei der die lebenden, vollvirulenten Erreger in dichte Schilfsäckchen eingehüllt, in das subkutane Gewebe eingeführt werden. Der

Körper kann so lange Zeit unter dem Einfluß der von den Bazillen herrührenden Stoffwechselprodukte gehalten werden, ohne daß eine Infektion zustande kommen kann.

Die Verwendung lebender und vollvirulenter Keime bietet die Gefahr, daß trotz aller Vorsichtsmaßregeln individuell besonders empfindliche Tiere an der Impfung zugrunde gehen, und sie ist auch insofern bedenklich, als eine Verschleppung der Seuche durch Impfung sehr leicht eintreten kann, wie dies besonders bei der Pockeninokulation des Menschen zur Beobachtung gekommen ist.

Es war daher ein gewaltiger Schritt vorwärts, als Jenner bewies, daß das durch Rinderpassagen in die abgeschwächte Form der Vakzine umgewandelte Variolavirus ohne Gefahr für den Impfling und unter Ausschluß jeder Pockenverschleppung eine starke aktive Immunität gegen die Variola hervorruft. Dem genialen Scharfblicke Pasteurs war es vorbehalten, das von Jenner für die Pocken aufgefundene Gesetz auch für eine ganze Reihe anderer Infektionsprozesse als gültig zu erkennen. Pasteur bewies, daß es durch die verschiedensten Einwirkungen gelingt, die Virulenz der krankheitserregenden Mikroorganismen abzuschwächen bis zu dem Grade, daß ihre Einverleibung nur noch lokale, das Leben nicht bedrohende Erscheinungen hervorruft. Er zeigte ferner, daß auch das Überstehen einer derartigen lokalen Infektion einen ausreichenden Schutz gegen die vollvirulenten Erreger gewährt. Von größter praktischer Bedeutung ist die auf diesem Prinzip beruhende Schutzimpfung gegen Milzbrand (vgl. das Kapitel Milzbrand), ferner die gleichfalls von Pasteur entdeckte Schutzimpfung gegen die Hundswut. In letzterem Falle hat Pasteur zwei Prinzipien kombiniert verwendet. Durch lange fortgesetzte Passage durch das Kaninchen wird das Lyssavirus so verändert, daß es trotz maximaler Virulenzhöhung für das Kaninchen für den Menschen so weit sich abschwächt, daß es in Verdünnungen nach der Methode von Högyes oder auch selbst unverdünnt in nicht unerheblichen Quantitäten dem Menschen subkutan eingespritzt werden kann, ohne Hundswut hervorzurufen. Pasteur, der die Abschwächung des Kaninchenpassagevirus für den Menschen nicht erkannte, suchte durch zeitlich abgestufte Trocknung eine graduierbare Virulenzverminderung des Lyssaerregers zu erreichen. Die von ihm geschaffene Methodik hat sich bewährt, obwohl seine ursprüngliche Vorstellung höchstwahrscheinlich falsch ist, da es sich bei dem Vorgang der Trocknung wohl wesentlich um eine allmählich fortschreitende Verminderung der Zahl der in dem trocknenden Marke absterbenden Lyssaerreger handelt. Für den Menschen bedeutungsvoll ist ferner die Impfung mit lebenden Pestkulturen, welche bis zum vollständigen Verlust jeder Virulenz abgeschwächt sind, wobei jedoch nach Kolle und Strong ihre immunisierende Wirkung in hohem Maße erhalten bleibt. Einer Erwähnung verdient die Immunisierung der Rinder durch humane Tuberkelbazillen, die für sie der pathogenen Wirkungen fast vollständig entbehren und ihnen trotzdem eine allerdings nicht sehr starke und zeitlich begrenzte Resistenz gegen die Infektion mit den Tuberkelbazillen vom Typus *bovinus* verleihen.

Eine weitere wichtige Etappe auf dem Wege der aktiven Immunisierung bedeutet die Entdeckung der Tatsache, daß die lebenden Erreger im vollvirulenten oder abgeschwächten Zustande für die Erzeugung einer aktiven Immunität gar nicht notwendig sind, sondern

daß sie auch im abgetöteten Zustande immunisierende Eigenschaften bewahren, ja daß sogar bestimmte von ihnen abgetrennte Bestandteile noch immunitätsauslösend wirken können. Die Verwendung abgetöteter Kulturen zu Immunisierungszwecken hat a priori bestimmte Vorzüge. Die Dosis des Impfstoffes läßt sich genau bestimmen, da jede Vermehrung der Erreger im Körper fortfällt, und es können daher unerwünschte starke und bedrohliche Reaktionen vermieden werden. Die Gefahr der Verschleppung der Krankheitserreger kommt völlig in Wegfall. Auch die Schwankung der individuellen Empfänglichkeit, welche bei Benutzung lebender, wenn auch abgeschwächter Keime Impfverluste bedingen kann, ist hier nicht zu fürchten.

Die Methoden der Abtötung, die zur Bereitung von Impfstoffen zur Verfügung stehen, sind äußerst mannigfaltig, aber keineswegs völlig gleichwertig. Als wichtigstes Grundprinzip, das nie außer acht gelassen werden darf, ist vor auszuschicken, daß die Abtötung unter allen Umständen so schonend wie irgend tunlich stattzufinden hat. Es kommt wesentlich darauf an, die hochkomplizierten und zum Teil recht labilen Substanzen der Bakterienzellen in möglichst unverändertem Zustande als Impfmateriale zu benutzen. In Wirklichkeit wird dieses Ziel kaum jemals in vollem Umfange sich erreichen lassen. Wir müssen stets mit einer mehr oder weniger ausgesprochenen chemischen Veränderung und Zersetzung der antigenen Stoffe rechnen, und es ergibt sich daraus die Konsequenz, daß nicht in allen Fällen die Immunisierung mit abgetöteten Krankheitserregern der Verwendung lebender Keime zum gleichen Zwecke gleichwertig sein wird. So zeigte, um ein Beispiel anzuführen, die deutsche Pestkommission, daß Affen durch abgetötete Pestkulturen zwar gegen die subkutane Einimpfung der lebenden Erreger, nicht aber gegen die intraperitoneale Injektion geschützt werden konnten, während eine kombinierte Impfung erst mit toten, dann mit lebenden Pestbakterien selbst dieser schwersten Infektionsweise gegenüber sich als wirksam erwies. Es handelt sich hier aber nicht um ein allgemeines Gesetz. Bei Cholera ergab sich kein Unterschied in bezug auf die Produktion der Schutzstoffe, gleichgültig, ob lebende oder tote Vibrien verwendet wurden; und ähnlich scheinen die Dinge bei Typhus und Paratyphus zu liegen.

Die am meisten geübte Methode der Abtötung ist die durch Erwärmen. Sie ist einfach, gewährt eine sichere Sterilisierung und ist besonders für die Gewinnung von Impfstoffen in großem Maßstabe anwendbar. Am besten werden, da es ja nach den Untersuchungen von R. Pfeiffer wesentlich auf die Leibes substanz der Bakterien ankommt, frische Agaroberflächenkulturen benutzt, die auf der Höhe des Wachstums sind, also bei Cholera und Typhus 20—24 Stunden im Brutschrank gewachsen sind. Mit Hilfe eines Spatels läßt sich die Kulturmasse ohne Beschädigung der Agaroberfläche abstreifen. Man sammelt das so gewonnene Material in einem sterilen Uhrsälchen und bestimmt die Kulturmasse durch Wägung. Etwaige Partikelchen des Nährbodens müssen vorher sorgfältig entfernt werden. Die gewogene Kultursubstanz wird dann in gemessenen Quantitäten physiologischer Kochsalzlösung gleichmäßig verrieben, wobei darauf zu achten ist, daß die Suspensierung homogen ausfällt und alle größeren Partikelchen durch längeres Schütteln oder auch durch Zerdrücken mit einer Platinöse zerteilt werden. Die Abtötung selbst erfolgt am besten in nicht zu dicken Schichten im Wasserbade. Um zu verhüten, daß Bakterien, die beim Eingießen in die Sterilisierungsfäße verspritzt und dann an der Glasfläche angetrocknet sind, der Sterilisation entgehen, ist es zweckmäßig, die betreffenden Gefäße abzuschmelzen und ganz in das Wasser des Wasserbades unterzutauchen, so daß die Wärme von allen Seiten gleichmäßig einwirkt. Es muß ferner dafür gesorgt werden, daß in dem Wasserbade selbst durch öfteres Umrühren eine ganz gleichmäßige Verteilung der Tem-

peratur stattfindet, und ebenso sollte die Bakterienemulsion von Zeit zu Zeit geschüttelt werden, damit die zentralen Partien sich nicht der Sterilisierung entziehen. Die Vollständigkeit der Sterilisierung ist in jedem Falle durch Übertragen des fertigen Impfstoffes auf neue Nährböden, die steril bleiben müssen, oder in gewissen Fällen auf empfängliche Tiere zu prüfen. (Methode von R. Pfeiffer und Kolle.)

Bouillonkulturen sind für die Gewinnung von Impfstoff weniger geeignet. Die Menge der in einem bestimmten Volumen enthaltenen Bakterien und damit das Gewicht der eigentlich vakzinierenden Substanz schwankt, je nachdem das Wachstum stärker oder schwächer gewesen ist, in weiten Grenzen. Wright, der vorwiegend Bouillonkulturen benutzt, hat sich deshalb genötigt gesehen, die Zahl der Bakterien direkt mit Hilfe des Mikroskopes in jedem Falle festzustellen, was aber eine zum mindesten unnötige Komplikation des Verfahrens bedeutet. Des weiteren darf der nicht unbeträchtliche Gehalt der Bouillon an Albumosen und Pepton, Substanzen, die an sich für den Organismus bei parenteraler Einverleibung toxisch sind, nicht unberücksichtigt bleiben.

Nach den früher erwähnten Grundsätzen wird die niedrigste Temperatur, welche noch eine zuverlässige Abtötung gewährleistet, die zweckmäßigste sein. Bei den sporenlösen Infektionsstoffen wird die Sterilisierung in der Regel bei 60° C oder auch etwas darunter vorgenommen. Höhere Temperaturen schädigen, wie dies speziell im Falle der Cholera vibrionen nachweisbar war, die antigene Wirkung sehr deutlich. Auch bei der Pest wird durch stärkeres Erhitzen der Immunisationseffekt vollständig zerstört.

Die Haltbarkeit des fertigen Impfstoffes ist für abgetötete Typhusbakterien durch R. Pfeiffer und Marx ermittelt worden. Beide Autoren zeigten, daß auf 60° erhitzte und dann mit 0,5% Phenol versetzte Typhusbakterien mindestens 4 Wochen lang sich ohne nachweisbare Abschwächung ihrer antigenen Eigenschaften konservieren lassen.

Von der bekannten Tatsache ausgehend, daß die Verdauungsfermente in feuchtem Zustande schon bei 60° geschädigt werden, in völlig trockenem Zustande aber gegen das Erhitzen hochgradig resistent sind, empfiehlt Löffler die Abtötung der Bakterienkulturen in trockenem Zustande. Er streicht Agarkulturen in dünner Schicht auf Glasplatten aus, trocknet sie bis zur Gewichtskonstanz und erhitzt sie dann 2—3 Stunden in einem auf 120° eingestellten Trockenschrank. Der so gewonnene Impfstoff hat nach den Prüfungen von Friedberger und Moreschi gute antigene Eigenschaften, zeigte aber dem in feuchtem Zustande abgetöteten Impfmateriale gegenüber nicht so wesentliche Vorteile, daß die Komplikation des ganzen Verfahrens dadurch abgewogen wird.

Auch chemische Mittel der verschiedensten Art sind zur Abtötung der Bakterien für Immunitätszwecke herangezogen worden. Von derartigen Chemikalien sind zu nennen Chloroform, Toluol, Phenol, Äther, Trikresol, Antiformin. Vom Chloroform wissen wir durch die Untersuchungen Friedbergers und Moreschis, daß es die antigene Wirkung der Cholera vibrionen ganz erheblich abschwächt. Für die Pestbakterien zeigte die deutsche Pestkommission, daß die Karbolsäure, wenn sie zur Sterilisierung der lebenden Erreger benutzt wird, deren immunisierenden Effekt sehr stark schädigt, während sie, den bei 60° abgetöteten Kulturen zum Zwecke besserer Konservierung zugesetzt, den antigenen Effekt nicht verändert. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die Verwendung stärkerer Desinfektionsmittel, welche die Bakterien sicher und rasch abtöten, für die Herstellung brauchbarer Impfstoffe als nur sehr bedingt empfehlenswert erscheint. Das war auch der Grund, weshalb vielfach nach weniger eingreifenden Abtötungsmitteln gesucht worden ist in der Erwartung, dadurch eine vollständigere Erhaltung der Antigene zu erreichen. Von diesem Gesichtspunkte aus sind stärkere Konzentrationen von Glycerin, Harnstoff, Galaktose zur Abtötung von Tuberkelbazillen, Rotz- und Typhusbazillen empfohlen worden. Ob die so erzeugten Impfstoffe einen tatsächlichen Vorteil gegenüber den durch Hitze hergestellten besitzen, ließe sich nur durch quantitativ genaue vergleichende Versuche, die zurzeit noch fehlen, feststellen.

Die Einverleibung der toten Bakterien-substanzen ist für den Organismus in der Regel nicht indifferent, sondern von mehr oder minder heftigen lokalen und allgemeinen Erscheinungen begleitet. An der Stelle der Injektion entsteht ein recht schmerzhaftes Infiltrat, welches einen erheblichen Umfang annehmen kann, in der Regel aber im Laufe einiger Tage sich wieder völlig zurückbildet. Einige Stunden nach der Einspritzung des Impfstoffes pflegen sich Kopfschmerzen, Abgeschlagen-

heit und Übelkeit einzustellen und sehr häufig auch Fieber von meist geringer Höhe und kurzer Dauer, doch sind bei der Typhusschutzimpfung z. B. Fiebertemperaturen bis über 40° und von mehrtägiger Dauer vorgekommen. Wirklich bedrohliche Krankheitssymptome, die den Impfstoffen als solchen zur Last zu legen sind, sind bisher jedoch bei den Schutzimpfungen des Menschen gegen Pest, Cholera und Typhus noch nicht beobachtet worden.

Immerhin war an sich das Bestreben berechtigt, Methoden zu suchen, welche die toxischen Wirkungen des Impfstoffes von seinen immunisierenden möglichst trennen. Es muß jedoch hier von vornherein betont werden, daß die früher vielfach vertretene Ansicht, wonach die immunisierenden und giftigen Bestandteile der Bakterienzellen verschieden sind, den Tatsachen keineswegs entspricht; wenigstens haben R. Pfeiffer und Bessau für die Typhusbazillen den stringenten Beweis erbracht, daß die antigene Wirkung ausschließlich an die toxische Komponente der Bakterien gebunden ist.

Relativ einfach liegen die Dinge, wenn es wie bei Diphtherie oder Tetanus darauf ankommt, den Organismus gegen bestimmte giftige Sekretionsprodukte der Erreger (Tetanospasmin, Diphtherietoxin) zu immunisieren. Hier bedient man sich mit Vorteil für die Erzeugung der sogenannten Grundimmunität abgeschwächter Gifte, welche durch chemische Mittel (Jodtrichlorid) oder durch längeres Lagern (Toxoidbildung) in ihrer toxophoren Gruppe geschädigt sind. Will man aber höhere Immunitätsgrade erreichen, so kann die Benutzung möglichst wirksamer frischer Gifte nicht entbehrt werden.

Was die antiinfektiöse Immunität anbetrifft, so haben zuerst Brieger, Kitasato und Wassermann nach dem Vorgange von Woolridge die giftige Wirkung der Bakterienleibessubstanzen durch Züchtung in besonderen Nährböden (Thymusbouillon) herabzusetzen versucht, ohne Erfolg.

Dem gleichen Bestreben entstammen zahlreiche Methoden, welche die immunisierenden Substanzen aus den lebenden oder vorher abgetöteten Bakterien extrahieren wollen unter Zurücklassung der giftigen Anteile. Man bediente sich zu diesem Behufe vorwiegend der Autolyse. Es ist schon lange bekannt, daß bei älteren Bakterienkulturen zahlreiche Individuen zugrunde gehen und nun der Wirkung ihrer eigenen Fermente unterliegen. Besonders schön ist das bei Cholera-Bakterien zu beobachten. Hier findet man in älteren Bouillonkulturen nur noch spärliche wohlerhaltene Vibrionen, die überwiegende Mehrzahl ist in krümelige, körnige Masse verwandelt, die eine gewisse Ähnlichkeit mit den bei der Vibriolyse im Tierkörper entstehenden Granulis aufweisen. Bei diesen autolytischen Prozessen gehen unzweifelhaft die geformten Bakterien-substanzen in Lösung über; aber man wird stets damit rechnen müssen, daß zugleich ein fermentativer Abbau des Bakterieneiweißes statthat, der aller Voraussicht nach auch deren antigene Wirkung nicht intakt lassen wird. Dafür spricht, daß beispielweise die Immunisierungen mit sehr alten Bouillonkulturen der Cholera-Vibrionen kaum noch zur Ausbildung eines irgendwie erheblichen bakteriolytischen Titers führen. Solche Erwägungen müssen uns Vorsicht bei der Beurteilung von Impfstoffen auferlegen, bei denen autolytische Vorgänge beteiligt sind; und dies ist der Fall bei fast allen Extrahierungsmethoden, gleichgültig ob lebende Bakterien mit destilliertem Wasser oder physiologischer

Kochsalzlösung bei Zimmer- oder Brutschranktemperatur behandelt oder ob tote Bakterien in Mazerationsflüssigkeiten ausgelaugt werden. Die Angaben, daß die so hergestellten Extrakte, ohne giftig zu sein, ihre immunisierende Wirkung in vollem Maße bewahren, haben den Nachprüfungen bisher nirgends standgehalten. Die Immunität ist ohne Zweifel ein kompliziertes Phänomen und geht mit der Erzeugung einer ganzen Anzahl differenter spezifischer Reaktionsprodukte einher, über deren relative Wichtigkeit für das Zustandekommen der Immunität wir noch recht wenig wissen. Es ist anzunehmen, daß der Vielheit der Antikörper auch eine Vielheit der antigenen Substanzen in den Bakterienzellen entspricht, und es erscheint infolgedessen als irrationell, nur einzelne der in Betracht kommenden Antigene durch Methoden, welche nicht einmal an sich indifferent sind, abzusondern.

Nur bei bestimmten Bakterienarten, bei denen die immunisierenden Stoffe wohl in hohem Grade thermolabil sind und daher bei der Abtötung der Bakterien zerstört werden, wo also eine aktive Immunisierung mit auf die übliche Weise sterilisiertem Impfstoff nicht zum Ziel führt, sind derartige, aus lebenden Bakterien hergestellte Schüttel-extrakte als ein tatsächlicher Fortschritt zu bezeichnen. Das gilt besonders für die Gruppe der hämorrhagischen Septikämien (Hühnercholera und verwandte Spezies). Hier ist mit derartigen, als künstliche Aggressine bezeichneten Extrakten die Immunisierung gelungen.

Es sollen nun die wichtigsten hier in Betracht kommenden Methoden kurz besprochen werden. Brieger und Mayer schwemmen lebende Choleravibrien in destilliertem Wasser auf und halten sie 2 Tage bei 37°, dann Filtration durch Pukall-Filter. H. Vincent autolytiert Typhusbazillen in physiologischer Kochsalzlösung, zentrifugiert und sterilisiert den möglichst klaren Abguß durch Äther. Noch intensiver suchten Brieger und Mayer die Extraktion zu gestalten, indem sie 24stündige Agarkulturen von Cholera und Typhus in destilliertem Wasser 6—48 Stunden bei Zimmertemperatur schüttelten und dann durch Pukall-Filter filtrierten. Neisser und Shiga erhitzten Aufschwemmungen 24stündiger Typhusagarkulturen in NaCl-Lösung 1 Stunde auf 60° und mazerierten dann 2 Tage im Brutschrank, darauf Filtration durch Reichel-Kerzen. Die Autoren sprechen von freien Rezeptoren der Bakterien, die in dem Filtrat enthalten sein sollen, eine Bezeichnung, die als irreführend zurückzuweisen ist. A. v. Wassermann schwemmt frische Typhusagarkulturen in destilliertem Wasser auf, erhitzt sie 24 Stunden auf 60°, mazeriert sie 5 Tage bei 37°, filtriert keimfrei und dampft dann im Vakuum zum Trocknen ein. Er erhält ein sehr haltbares grauweißes Pulver, welches, in NaCl gelöst, zu Impfszwecken benutzt werden soll.

Von chemischen Extraktionsmethoden ist das Verfahren von Lustig und Galeotti zu erwähnen. Die Bakterienkulturen werden mit $\frac{1}{10}$ Normalnatronlauge behandelt und die gelösten Substanzen mit schwacher Essigsäure gefällt. Es wird so das sogenannte Nukleoproteid der Bakterien dargestellt. Derartige Impfstoffe sind speziell bei Pestimmunisierungen an Menschen und Tieren verwendet worden.

Bedeutsam ist die Frage nach der Quantität des Impfmateri als, welche noch eine deutliche Immunisierung erzeugt. Kolle wies nach, daß der Mensch auf subkutane Einspritzungen von nur 2 mg toter Choleravibrien in eben so hohem Maße mit der Produktion spezifischer Schutzstoffe reagiert, wie dies sonst nach dem Überstehen der Cholera der Fall ist. Diese höchst überraschende Beobachtung veranlaßten R. Pfeiffer, Ascher, Mertens und Friedberger, die Frage der Dosis immunisatoria minima für Cholera und Typhus noch eingehender zu untersuchen. Es ließ sich feststellen, daß Kaninchen auf die intravenöse Einspritzung von abgetöteten Choleravibrien schon nach den minimalsten Mengen, von $\frac{1}{100}$ — $\frac{1}{1000}$ Öse, mit einer intensiven Produktion von spezifischen Schutzstoffen reagierten. Noch

auffälliger war die Feststellung von Friedberger und Moreschi, daß ebenso minimale Quantitäten abgetöteter Typhusbakterien bei dem so sehr viel größerem Menschen in hohem Grade immunisierend wirksam sind. Auch körperfremde Zellen, rote Blutkörperchen z. B., genügen in aller kleinsten Mengen, um beim Kaninchen die Bildung von Immunsubstanzen anzuregen. Geradezu verblüffend gering, fast an der Grenze des Vorstellbaren, sind diejenigen Eiweißquantitäten, welche bei Einführung in das Meerschweinchen Anaphylaxie hervorrufen können.

Es liegt hier aber kein allgemein gültiges Gesetz vor. In anderen Fällen sind recht erhebliche Bakterienmengen nötig, um eine deutliche Immunität zu erzeugen. So mußte die deutsche Pestkommission den Makaken eine ganze Agarkultur abgetöteter Pestbazillen einspritzen, bei Ratten sogar bis zu zwei Agarkulturen, um die Tiere gegen eine allerdings massive Dosis der lebenden Erreger zu festigen.

Für die Praxis der aktiven Immunisierung empfiehlt es sich nicht, die kleinsten noch immunisierend wirksamen Mengen des Impfstoffes einzuverleiben. Hier kommt es vor allen Dingen darauf an, einen massiven und auch möglichst langdauernden Schutz gegen die Infektion hervorzurufen, und nach all dem, was wir wissen, sind dazu größere Mengen des Impfstoffes erforderlich, deren lokale und allgemeine Gifteffekte wir eben in den Kauf nehmen müssen. Bei der Typhus- und Choleraszutzimpfung hat es sich sogar als notwendig erweisen, die Injektion des Impfstoffes 2—3 mal mit steigenden Dosen zu wiederholen.

Die Verwendung der kleinsten immunisierenden Menge ist aber methodisch dann anzuraten, wenn eine quantitative Vergleichung verschiedener Impfstoffe vorgenommen werden soll. Nur mit ihrer Hilfe ist es möglich, sich ein Urteil über den relativen Wert irgend eines neu empfohlenen Impfverfahrens gegenüber anderen bisher geübten zu bilden. Leider ist dieser Forderung bisher von den Autoren nicht gebührend Rechnung getragen worden. Speziell bei den zahlreichen Impfstoffen, die für Cholera- und Typhusschutzimpfungen angegeben worden sind, haben die Entdecker sich fast ausnahmslos darauf beschränkt, im Tierversuch die antigene Wirkung beliebiger, in der Regel recht großer Dosen festzustellen. Da, wie oben erwähnt, zur Erzeugung einer deutlichen spezifischen Blutveränderung winzig kleine Bakterienmengen genügen, so beweist der positive Ausfall eines Impfverfahrens nur, daß ein vielleicht sehr kleiner Bruchteil der antigenen Stoffe dem zerstörenden Effekt der Präparationsmethode entgangen ist. Eine Extraktionsmethode, welche den Anspruch erhebt, die wirksamen Substanzen der Bakterien von einem Ballast unwirksamer und eventuell giftiger Stoffe zu trennen, muß jedoch zeigen, daß die antigene Wirkung der aus der Dosis immunisatoria minima der Bakterien gewonnenen Teilprodukte voll erhalten geblieben ist.

Bei der Auswahl der Kulturen, welche zur Herstellung von Impfstoffen verwendet werden sollen, bedarf es gewisser Vorsichtsmaßregeln, da nicht alle Stämme einer pathogenen Bakterienart in bezug auf ihre antigene Quantität gleichwertig sind. Die deutsche Pestkommission zeigte, daß abgetötete Pestkulturen nur dann bei Affen Immunität hervorrufen, wenn es sich um ganz frische, direkt vom Menschen gezüchtete vollvirulente Stämme handelt. Einen deutlichen Parallelismus der Virulenz und der antigenen Eigenschaften wiesen dann R. Pfeiffer

und Friedberger bei den Cholerabakterien nach. Bei Typhus scheinen die Verhältnisse noch viel komplizierter zu liegen, da weder die Virulenz noch auch das Bindungsvermögen der Einzelstämme für die spezifischen Antikörper einen zuverlässigen Schluß auf ihre antigenen Eigenschaften gestatten. Hier bleibt nichts anderes übrig, als eine größere Zahl von Typhusstämmen an Menschen und Tieren auf ihre immunisierenden Wirkungen zu prüfen und die brauchbarsten rein empirisch herauszusuchen. Beachtenswert ist der Vorschlag, für die Erzeugung von Impfstoffen bei solchen Bakterienarten, bei denen erfahrungsgemäß stärkere Variationen des antigenen Vermögens nicht allein in quantitativer, sondern auch qualitativer Hinsicht vorkommen, Mischkulturen zahlreicher Einzelstämme zu verwenden. Von richtigen Gesichtspunkten geht auch die Forderung Wrights aus, für die Vakzinbehandlung des Menschen möglichst diejenigen Stämme zu benutzen, welche direkt aus den krankhaften Veränderungen isoliert sind und als homologe Stämme bezeichnet werden.

Von Bedeutung ist ferner die Art der Einverleibung des Impfstoffes. In der Regel, besonders beim Menschen, wird man ja aus naheliegenden Gründen die Subkutaninjektion anwenden. Aber vergleichende Versuche haben gezeigt, daß dieselben Antigenmengen bei Injektion in die Blutbahn sehr viel stärkere spezifische Blutveränderungen als vom subkutanen Gewebe aus, allerdings auch mit entsprechend höheren toxischen Nebenwirkungen, verursachen. Auch bei Verfütterung größerer Mengen abgetöteter Kulturen scheint eine Immunisation möglich. So berichtete Löffler über positive Erfolge bei dem Mäusetyphus. Es gelang ihm, durch längere Zeit fortgesetzte Fütterung mit sterilisierten Mäusetyphusbazillen die Versuchstiere gegen die Infektion vom Darm aus zu schützen, während die subkutane Einverleibung des Impfstoffes gegen den genannten Infektionsmodus wirkungslos blieb. Eine Übertragung dieser Versuchsergebnisse auf menschliche Darminfektionen, vor allem auf den Typhus, erscheint nicht als berechtigt.

Die aktive Immunität beruht nach den Entdeckungen v. Behrings, Ehrlichs, R. Pfeiffers, Grubers, Kraus', Neufelds auf der Produktion spezifischer Schutzstoffe. Als solche sind bisher bekannt die Antitoxine, die Bakterio- und Cytolysine, die Agglutinine, die Opsonine, die Bakteriotropine und die Präzipitine. Es besteht eine Kontroverse darüber, ob die genannten Antikörper als von Grund auf verschieden zu betrachten sind oder ob es sich nicht vielleicht um eine Vielheit von Wirkungen handelt, die von ein und demselben komplizierter gebauten Antikörper je nach den Versuchsbedingungen ausgeübt wird. Gegen diese letztere Vorstellung, die besonders von Bordet vertreten wird, spricht aber die Tatsache, daß ein Parallelismus in Beziehung auf die einzelnen Funktionen der Immunsere keineswegs festzustellen ist. So kann man Immunsere erzeugen, welche nur wesentlich Antitoxin enthalten, aber gar keine bakteriolytischen Eigenschaften besitzen. Auch die Unabhängigkeit der agglutinierenden Wirkungen von den Bakteriolytischen ist unschwer festzustellen. Es dürfte daher die Vorstellung von der Mehrheit der spezifischen Immunsstoffe den zurzeit bekannten Tatsachen am besten gerecht werden. Alle die genannten Antikörper sind dadurch charakterisiert, daß sie eine spezifische Beziehung und Avidität zu den Antigenen besitzen, unter deren Einfluß sie im Orga-

nismus erzeugt worden sind. So verbindet sich das Toxin mit dem zugehörigen Antitoxin, die Bakteriolyse und Cytolyse, die Agglutinine und Tropine verankern sich an den spezifischen Bakterien und Zellelementen, die Präzipitine verbinden sich mit dem homologen gelösten Eiweiß. Es ist daher möglich, alle diese Immunsere durch entsprechend hohe Dosen des Antigens ihres Antikörpergehaltes zu berauben, sie gewissermaßen auszufällen. Im Gegensatz dazu kennen wir gewisse Immunsere, bei denen eine derartige Ausfällung nicht gelingt. So kann man Milzbrand- und Rotlaufserum mit noch so großen Quantitäten von Anthrax- oder Rotlaufbazillen behandeln, ohne daß das abzentrifugierte Serum seine Schutzkraft im Tierversuch verliert. Hier fehlen also Antikörper, die wenigstens im Reagenzglas mit den homologen Bakterien in Beziehung treten, und trotzdem ist ihre Wirkung auf die betreffenden Infektionsprozesse im Tierversuch leicht konstatierbar. Ob unter den Bedingungen des Körpers im Reagenzglas latente Aviditäten wirksam werden oder ob es sich hier um eine ganz neue Art von Immunstoffen handelt, über deren Wirkungsmodus wir noch gar nichts wissen, muß zunächst unentschieden bleiben.

Es verdient hervorgehoben zu werden, daß die aktive Immunität auch dann noch fortbestehen kann, wenn nach Wochen und Monaten die spezifische Blutveränderung sich wieder vollständig zurückgebildet hat. Es ist anzunehmen, daß dann noch eine latente, durch die Vakzination erzeugte Disposition der antikörperbildenden Zellen zur rascheren und stärkeren Produktion der Schutzstoffe zurückgeblieben ist, die sofort, wenn die spezifischen Krankheitserreger von neuem in den Organismus eindringen, in Funktion tritt und nun die beginnende Infektion im Keim erstickt. Die Immunität ist demnach nicht rein humoral bedingt, sondern sie beruht auch auf einer Umstimmung der Körperzellen, die wir als Gewebimmunität bezeichnen können.

Bei jeder aktiven Immunisierung braucht der Organismus eine Reihe von Tagen, um unter dem Einfluß der in den Körper aufgenommenen lebenden oder toten Erreger diejenigen Veränderungen auszubilden, welche die erworbene Widerstandsfähigkeit gegen einen bestimmten Infektionsstoff bedingen. Bei der Pockenimpfung wird der Schutz gegen die Variola nicht vor dem 8.—10. Tage manifest. Bei Cholera und Typhus, wo die spezifischen Blutveränderungen besonders genau von Tag zu Tag quantitativ gemessen worden sind, ergaben sich ähnliche zeitliche Verhältnisse. Es ist dies als ein Nachteil jeder aktiven Immunität zu bezeichnen, der ihre Verwendung zu therapeutischen Zwecken für die Bekämpfung der Infektion bei schon erkrankten Individuen in der Regel ausschließt. Nur bei gewissen chronisch verlaufenden Infektionsvorgängen (Tuberkulose, gewisse Staphylokokkenaffektionen) steht Zeit genug zur Verfügung, um auch diese langsam sich ausbildende aktive Immunität zu Heilungszwecken auszunutzen. Hier kann also eine Behandlung mit abgetöteten Bakterien, wie sie durch Koch bei der Tuberkulose, durch Wright bei gewissen Staphylokokken in inauguriert ist, unter Umständen Erfolge versprechen. Auch bei der Lyssa ist die Inkubationszeit lang genug (durchschnittlich 30—40 Tage), um eine sofort nach dem infektiösen Biß einsetzende aktive Immunisierung einzuleiten und dadurch dem Ausbruch der furchtbaren Krankheit vorzubeugen. Gegen die allgemeine Verwendung der aktiven Immunisierung bei Menschen, die sich in Gefahr der In-

fektion befinden und möglicherweise schon den Seuchenkeim in sich aufgenommen haben, ist vielfach die Behauptung Wrights geltend gemacht worden, daß der aktiven Immunisierung eine Periode erhöhter Empfänglichkeit vorausgehe, die mit dem Namen der negativen Phase belegt wird. Wright kam auf diese Vorstellung durch die zahlenmäßige Bestimmung des opsonischen Index (vgl. das Kapitel Opsonine) bei seinen Vakzinationen. Er sah regelmäßig nach Einverleibung der abgetöteten Bakterien ein Absinken des Index, und zwar in um so höherem Maße, je größer die Impfdosis war, dem erst sekundär eine Erhöhung des Index nachfolgte. Auch die im Blute kreisenden spezifischen Antitoxine können bei hochimmunisierten Tieren nach der Einspritzung neuer Giftquantitäten eine vorübergehende Absenkung erfahren; und ähnliches ist auch für Immun-Agglutinine, -Hämolsine und -Präzipitine festgestellt worden. Trotzdem ist die Furcht vor der negativen Phase bei den Immunisierungen des Menschen gegen Cholera, Typhus und Pest als unbegründet zu betrachten. Die hierbei gebrauchten Impfstoffmengen sind viel zu klein, um eine irgendwie in Betracht kommende Absorption der Schutzstoffe des Blutes zu veranlassen und dementsprechend lassen die vorliegenden statistischen Erhebungen eine erhöhte Empfänglichkeit der geimpften Individuen an den ersten Tagen nach der Schutzimpfung keineswegs erkennen. R. Pfeiffer und Friedberger haben zudem an Tieren selbst bei Injektion ganz enormer Mengen abgetöteter Bakterien auch nicht einmal die Andeutung einer negativen Phase zu erkennen vermocht; im Gegenteil zeigten die vorbehandelten Meerschweinchen schon wenige Stunden nachher gegenüber den Kontrollen eine deutlich erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber der Dosis letalis minima von Typhus- und Cholerabakterien, die als eine aspezifische Steigerung der normalen Abwehrkräfte des Körpers betrachtet werden kann.

Im Gegensatz zur aktiven Immunität bedarf die passive Immunisierung, bei der die in einem fremden Tierkörper erzeugten Antikörper im fertigen Zustande mit dem Serum einverleibt werden, zu ihrer Entstehung nur der Zeit, welche zur Resorption der wirksamen Substanzen erforderlich ist. Vom subkutanen Gewebe aus wird fremdes Serum langsam und unvollständig resorbiert. Sehr viel rascher erfolgt die Aufnahme nach intramuskulärer Einspritzung, und so gut wie momentan erreichen wir eine passive Immunisierung bei Einspritzung in die Blutbahn. Die letztere Methode wird daher besonders dann anzuwenden sein, wenn Gefahr im Verzuge ist. Diese schnelle Ausbildung der passiven Immunität macht sie für die Therapie einer schon bestehenden Infektionskrankheit so außerordentlich wertvoll. Allerdings ist die Höhe der passiv übertragenen Immunität begrenzt, da die Menge des injizierten fremden Serums aus begrifflichen Gründen nicht ins ungemessene gesteigert werden kann. Leider ist auch ihre zeitliche Dauer im Vergleich zur aktiven Immunität sehr gering, da die künstlich übertragenen heterologen Schutzstoffe vom Organismus als etwas ihm Fremdartiges rasch ausgeschieden oder zerstört werden. In der Regel ist daher der passiv übertragene Schutz nach 8 Tagen nur noch sehr gering und nach 14 Tagen erloschen. Etwas günstiger liegen die Dinge, wenn, was leider beim Menschen nur ausnahmsweise in Betracht kommen kann, Immunsera derselben Tierspezies Verwendung finden können. Aber auch hier findet ein verhältnismäßig schnelles Verschwinden der Antikörper statt.

Ein länger dauernder Schutz durch passive Immunisierung ist deshalb nur durch öfters wiederholte Seruminjektionen, die auch nicht unbedenklich sind, erreichbar.

Bei dieser Sachlage war der Gedanke berechtigt, die Vorteile beider Immunisierungsmethoden durch eine geeignete Kombination zu vereinigen, mit anderen Worten in einem Akt eine passive Immunität und eine bei deren Abklingen an ihre Stelle tretende aktive Immunität zu erzeugen. Auf diesem Prinzip beruht die Simultanmethode von Lorenz bei Schweinerotlauf und von Kolle und Turner bei Rinderpest. Das Verfahren besteht darin, daß den zu impfenden Tieren gleichzeitig auf der einen Seite möglichst hochwertiges Immuserum und auf der anderen Seite der vollvirulente Infektionsstoff eingespritzt wird. Unter dem Einfluß der Serumstoffe wird die entstehende Infektion so abgeschwächt, daß ohne Gefährdung des Lebens eine langdauernde und hohe aktive Immunität sich ausbildet. In der Praxis hat sich diese **Simultanmethode** bei den genannten Seuchen und auch für Milzbrand ausgezeichnet bewährt, trotz gewisser Schwierigkeiten, die darin bestehen, daß die Dosis des Immuserums und des Infektionsstoffes in einem ganz bestimmten Verhältnisse zueinander stehen müssen. Wird zu viel Serum gegeben, dann bleibt die Infektion und damit die aktive Immunität unter Umständen ganz aus, umgekehrt kann eine zu kleine Serummenge oder eine zu starke infektiöse Dosis zum Ausbruch schwerer Erkrankungsformen Veranlassung geben.

Besredka hat als erster bei Pest, Typhus und Cholera aktive Immunisierung mit abgetöteten Kulturen zu erreichen versucht, die er vorher, mit Immunkörpern beladen, wie er sich ausdrückte, sensibilisiert hatte. Als Vorzug dieses kombinierten Impfstoffes bezeichnet er dessen geringere lokale und allgemeine Giftwirkungen und ein rascheres Eintreten der Immunität. Doch ist dieser Vorschlag Besredkas nicht ohne Widerspruch geblieben, da R. Pfeiffer und Friedberger bewiesen, daß die Choleravibrionen im Gemisch mit Choleraimmuserum ihre antigenen Eigenschaften unter Umständen völlig einbüßen. Es beruht dies wohl darauf, daß die Bakteriolyse, wie Fermente wirkend, das Bakterieneiweiß schließlich bis zu Bruchstücken abbauen, die ihrer spezifischen antigenen Struktur entkleidet sind.

Eine kurze Besprechung verdient die Frage, ob eine aktive Immunität auf die Nachkommen vererbt werden kann. Aus den grundlegenden Untersuchungen Ehrlichs, die an rhizinimmunen Mäusen angestellt sind, haben sich folgende Tatsachen ergeben, die durch spätere Autoren bei den verschiedensten Infektionskrankheiten volle Bestätigung ergeben haben. Der immune Vater ist unfähig, durch Vermittlung des Spermas Immunität auf die Jungen zu übertragen, dagegen sind die Jungen einer immunen Mutter selbst immun. Diese Immunität ist wesentlich als eine passive aufzufassen, die im intrauterinen Leben durch Übergang der mütterlichen Schutzstoffe auf den Fötus zustandekommt und die nach der Geburt durch die Fütterung mit der antikörperhaltigen Milch unterhalten wird. Für den passiven Charakter spricht die relativ kurze Dauer des Schutzes bei den Jungen, der 2—3 Monate nicht übersteigt. Werden die Jungen immuner Mütter von nichtimmunen Ammen weiter genährt, so verschwindet die bei der Geburt mitgebrachte Immunität noch viel rascher, innerhalb 20 Tagen. Umgekehrt können auch nichtimmune Neugeborene einen

gewissen Grad von Immunität erwerben, wenn sie von immunen Ammen antikörperhaltige Milch erhalten.

Die Bakteriengifte.

Bei allen Infektionskrankheiten weisen die Symptome der Infektion auf die Mitbeteiligung toxischer, von den Mikroorganismen ausgehender Einflüsse hin. Wenn man beispielsweise bei dem Milzbrand der Maus, wo der Tod in der Regel erst dann eintritt, wenn der ganze Organismus von Milzbrandstäbchen überschwemmt ist und alle Gefäße durch diese Mikroorganismen geradezu verstopft sind, an eine mechanische Schädigung des Kreislaufes als ausreichende Todesursache denken könnte, so ist diese Auffassung für den Milzbrand des Menschen unzureichend, wo oft genug die in der Leiche vorhandenen Milzbrandbazillen sehr spärlich sind und wo also von derartigen mechanischen Momenten füglich nicht die Rede sein kann. Noch gebieterischer drängt sich die Notwendigkeit der Annahme chemischer, von den Krankheitserregern herrührender Giftstoffe auf bei gewissen anderen Infektionsprozessen, bei denen die Erreger am Orte der Infektion lokal beschränkt bleiben und trotzdem die allerschwersten, häufig letal verlaufenden Krankheitssymptome hervorrufen, wie dies vor allen Dingen beim Tetanus, dann aber auch bei der Diphtherie, der Cholera der Fall ist. Die hier zu supponierenden Giftstoffe müssen, da sie die spezifischen Krankheitssymptome erzeugen, selbst spezifischer Natur sein. Ihre Spezifität gibt sich auch daran zu erkennen, daß die Empfänglichkeit der verschiedenen Tierarten in weitesten Grenzen schwanken kann, ja daß zahlreiche Tierspezies gegen den vergiftenden Effekt dieser Substanzen absolut resistent sich erweisen. Brieger glaubte ursprünglich, daß es sich um chemisch wohl definierte, den sogenannten Ptomainen analoge alkaloidartige Stoffe handele. Er selbst überzeugte sich aber später, daß diese Auffassung irrig war und suchte nun die spezifischen Krankheitsgifte unter Substanzen, die dem Eiweiß näher stehen und die er mit dem Namen der Toxalbumine bezeichnete. Ein genaueres Studium dieser den zurzeit verfügbaren chemischen Methoden schwer zugänglichen Körper hat dann ergeben, daß auch die Eiweißnatur der Bakteriengifte nicht über jeden Zweifel sichergestellt ist, so daß es zweckmäßig erscheint, sie mit einem nichts präjudizierenden Namen als Toxine zu bezeichnen. Gewisse Bakterien sezernieren offenbar die ihnen spezifischen Gifte in ihre Umgebung und können daher in flüssigen Substraten sehr erhebliche Anhäufungen dieser durch Absetzenlassen oder auch durch Filtration leicht von den Bakterien abtrennbaren gelösten Gifte erzeugen. Man benennt diese echten giftigen Sekretionsprodukte als Toxine im engeren Sinne des Wortes oder auch, da sie außerhalb des Bakterienleibes sich nachweisen lassen, als Ektotoxine. Ihnen gegenüber stellen wir Giftsubstanzen, welche an die Bakterien fester gebunden sind, daher in den Kulturfiltraten in der Regel fehlen und im Tierkörper wesentlich erst nach der bakteriolytischen Zerstörung der betreffenden Mikroben wirksam werden (R. Pfeiffers Endotoxine).

A. Die Ektotoxine.

Echte Ektotoxine sind bisher nachgewiesen bei Tetanus, bei Diphtherie, bei dem *Bacillus botulinus*, ferner bei den Shigaschen

Dysenteriebazillen und bei gewissen Stämmen des Rauschbrandes; als Vibriolysin bei einzelnen Vibrionenarten. Sie sind also keineswegs bei allen Infektionsprozessen anzutreffen. Besonders genau studiert sind die Toxine des Tetanus- und des Diphtheriebazillus, auf welche sich auch die nun folgenden Darlegungen wesentlich beziehen. Die echten Toxine sind in ihrem chemischen Aufbau noch ganz unbekannt und stehen offenbar den Fermenten ziemlich nahe. Sie sind sehr labiler Natur und hochgradig empfindlich gegen alle chemischen und physikalischen Agenzien. Bei Erwärmung auf 45—50° werden sie schon rasch abgeschwächt, durch stärkeres Erhitzen rapide vernichtet. Gleichfalls sehr schädlich für sie ist der Luftsauerstoff und das Licht. Auch bei allen Versuchen, sie durch Fällungsmittel aus ihrem ursprünglichen Menstruum zu isolieren, hat man stets mit großen Verlusten zu rechnen. Selbst bei der Aufbewahrung unter allen Kautelen tritt eine spontane Abschwächung dieser Gifte sehr leicht ein. Daß sie als ein echtes Sekretionsprodukt der Bakterien aufzufassen sind, wird durch die Untersuchungen Sproncks und Kossels bewiesen, die schon in ganz jungen Diphtheriebouillonkulturen in einem Zeitpunkt, in dem von einem Absterben und einer autolytischen Lösung der Diphtheriebazillen nicht die Rede sein konnte, erhebliche Mengen des Diphtheriegiftes nachweisen konnten. Die Diphtheriebazillen selbst enthalten, wenn sie durch sorgfältiges Waschen von den ihnen anhaftenden Toxinen gereinigt werden, nur geringe Quantitäten des spezifischen Giftes, bilden also kein Giftreservoir. Die Auffassung, wonach die Ektotoxine aus den eiweißartigen Stoffen des Nährbodens durch die Bakterien abgespalten werden, ist durch die Tatsache widerlegt, daß auf ganz eiweißfreien Substraten (Utschinsky) ebenfalls Toxine, wenn auch in geringer Menge, entstehen. In der Praxis werden die für Immunisierungszwecke erforderlichen möglichst wirksamen Toxinlösungen in der Regel so gewonnen, daß die Bakterien in einer ihnen zusagenden Bouillon unter Verhältnissen, die für den Lebensprozeß der Bakterien besonders günstig sind, gezüchtet werden. Wenn der Höhepunkt der Giftproduktion nach wechselnder Zeit erreicht ist, wird die Bouillon durch Berkefeldkerzen, welche wenig Toxin absorbieren, keimfrei filtriert, oder auch, was einfacher ist, die Bouillonkultur wird mit überschüssiger Menge von Toluol geschüttelt und dann der Sedimentation überlassen. Die Bakterienkörper sinken zu Boden, die darüber stehende von Toluol überschichtete Bouillon, welche das Toxin enthält, wird schließlich vollkommen klar und kann leicht abgehebert werden.

Die Toxizität der Ektotoxine ist in der Regel außerordentlich stark und übertrifft bei weitem alle sonst bekannten Gifte. Merkwürdig ist dabei, daß die Giftwirkungen meist erst nach einer deutlich ausgesprochenen Latenzperiode hervortreten, welche der Inkubationszeit bei Infektionsprozessen analog ist. Diese Latenzperiode ist bei verschiedenen Tiergattungen von verschiedener Länge. Bei der Tetanusvergiftung der Maus beträgt sie beispielsweise in minimo 17 Stunden, beim Pferd und beim Menschen 4—5 Tage und länger, besonders dann, wenn die in Aktion tretende Giftdosis der Dosis letalis minima sich nähert; aber auch bei einem erheblichen Multiplum des Giftes gelingt es nicht, die Inkubationszeit unter das für die betreffende Tierspezies gültige Minimalmaß herabzudrücken. Das Diphtherietoxin

hat beim Meerschweinchen, um ein Beispiel anzuführen, eine Inkubation von 15 Stunden, diese kann auch bei Injektion der mehrtausendfachen Dosis letalis nicht unter 12 Stunden verkürzt werden. Beim Frosch hängt die Inkubationszeit für das Tetanustoxin ab von der Temperatur der Umgebung. Bei 8—10° ist sie unendlich groß, d. h. das Tier bleibt dauernd gesund, bei 30° dagegen tritt typischer Tetanus auf. Diese Latenzperiode kann bei anderen Giften, die sonst den echten Toxinen nahe verwandt sind, z. B. dem Vibriolysin und dem Schlangengift, sehr kurz sein oder auch ganz fehlen. Wichtig für die Erklärung des Phänomens der Inkubationszeit ist die Tatsache, daß die betreffenden Toxine im Körper der für sie empfänglichen Tiere in kurzer Zeit verschwinden, während sie im Kreislauf und den Organen dafür unempfindlicher Tierarten wochen- und monatelang nachweisbar bleiben. Wir nehmen mit Ehrlich an, daß die Grundbedingung der Giftwirkung in der Verankerung des Toxins an irgendwelche Zellelemente des Körpers gegeben ist. Wo diese Verankerung ausbleibt, das Gift also frei in den Säften zirkuliert, da fehlt auch der toxische Effekt. Wir drücken das so aus, daß das Giftmolekül eine *haptophore* Gruppe besitzen muß, welche zu einem entsprechenden Zellrezeptor Avidität besitzt. Die Tatsache der Inkubation weist darauf hin, daß die Vereinigung von *haptophorer* Gruppe des Toxins mit dem Zellrezeptor für sich allein noch nicht zur Vergiftung des Protoplasmas genügt, sondern daß sie nur die Vorbedingung ist für das Funktionieren einer zweiten Gruppe des Giftmoleküls, welche wir, da sie die Ursache der Vergiftung ist, als *toxophore* Gruppe bezeichnen. Bei gewissen Ektotoxinen, besonders bei dem so genau studierten Diphtheriegift, ist die *toxophore* Gruppe erheblich labiler als die *haptophore* Gruppe und kann infolgedessen unter Erhaltenbleiben der letzteren durch die verschiedensten chemischen und physikalischen Einflüsse zugrunde gehen. Derartige unvollständige Toxinmoleküle, die noch mit den Zellrezeptoren Verbindungen eingehen können, welche aber ihre giftige Komponente verloren haben, bezeichnen wir als *Toxoide*. Ihre Existenz wurde nachgewiesen einmal durch die Möglichkeit, mit atoxisch gewordenen Giftlösungen eine aktive Immunisierung zu erzeugen und besonders durch ihr Bindungsvermögen für das Antitoxin, worüber später Näheres mitzuteilen sein wird.

Bei dem Tetanusgift kommen zur Erklärung der Inkubationszeit aber noch andere Möglichkeiten in Betracht. So zeigte Meyer und Ransom, daß das Tetanospasmin wesentlich den Nerven entlang seinen Weg zu den empfindlichen Vorderhornzellen des Rückenmarkes findet und daß die Fortbewegung des Giftes in diesen vorgezeichneten Bahnen sehr langsam sich vollzieht. Unter dieser Voraussetzung würde die relativ kurze Latenzzeit des Tetanus bei der Maus mit der Kürze der Nervenbahn zusammenhängen, die größere Länge des Weges würde die mehrtägige Inkubationszeit bei Pferd und Mensch erklären.

Die Mehrzahl der hierher gehörigen Gifte bedarf, um im Körper wirksam zu werden, der Einführung in die Blutbahn oder doch in das lebende Gewebe des Körpers, während sie vom Magen-Darmkanal aus, solange die Schleimhaut desselben unverletzt ist, wirkungslos beiben, selbst wenn ganz ungeheuerliche Dosen in den Verdauungstraktus eingeführt werden. Es handelt sich hier offenbar um eine Zerstörung

des Giftes, welche, wie es scheint, durch die Verdauungsfermente hervorgebracht wird, was dadurch bewiesen wird, daß von den per os eingeführten Giften in dem Kot nichts mehr nachzuweisen ist. Auch von dieser Regel gibt es Ausnahmen. So kann man mit Botulismus-toxin vom Darmkanal aus tödliche Vergiftungen erzeugen.

Die am meisten charakteristische Funktion der Toxine im Organismus ist ihr antigener Effekt, die Produktion spezifischer Gegengifte, der Antitoxine.

Gewisse Bakterienarten erzeugen in ihren künstlichen Kulturen mehrere spezifische Gifte von Toxincharakter. So wissen wir durch die mühevollen Arbeiten Ehrlichs, daß der Diphtheriebazillus zwei in ihrer haptophoren Gruppe identische oder zum mindesten nahe verwandte Ektotoxine produziert, das akut wirkende Toxin mit Entzündungs- und Nekrose-erregender Wirkung und daneben das ausgesprochen chronisch wirkende Toxon, durch welches die postdiphtherischen Lähmungen entstehen. Auch der Tetanusbazillus erzeugt neben dem Krampfgift, dem Tetanospasmin, eine Giftsubstanz, die rote Blutkörperchen auflöst und den Namen des Tetanolysins führt.

B. Die Endotoxine.

Der Begriff des Endotoxins wurde von R. Pfeiffer zunächst bei dem Studium der Cholera-ergiftung aufgestellt, dann aber auf die große Mehrzahl der bei infektiösen Prozessen entstehenden Vergiftungen ausgedehnt. Der Grundgedanke der Endotoxintheorie beruht darauf, daß fast alle Bakterienarten, gleichgültig ob pathogen oder saprophytisch, bei ihrer Zerstörung und Resorption im Tierkörper Giftwirkungen entfalten, welche an ihre Leibessubstanz gebunden sind; diese Endotoxine werden nicht wie die Ektotoxine durch einen aktiven Lebensprozeß der Bakterien in die Außenwelt abgesondert.

Injiziert man, um diese Dinge an einem besonders gut studierten Beispiel zu erläutern, Meerschweinchen gerade die Dosis letalis von lebenden und virulenten Cholera-bakterien in das Peritoneum, so entsteht ein typisches Vergiftungsbild mit intensivem Temperatursturz und sonstigen an das Stadium *algidum* des Menschen erinnernden Symptomen. Bei der Sektion der etwa nach 24 Stunden gestorbenen Tiere findet man dann das Peritoneum und auch die Organe sehr arm an lebenden Bakterien, ja unter Umständen fast steril. Verfolgt man den in der Bauchhöhle sich abspielenden Infektionsprozeß, so sieht man, daß von vornherein neben der Vibrionenvermehrung auch eine Vibrionolyse vorhanden ist, die sich mehr und mehr verstärkt und schließlich das beinahe vollständige Verschwinden der Vibrionen herbeiführt. Derartige Beobachtungen weisen darauf hin, daß die tödliche Vergiftung nicht von dem Lebensprozeß, sondern wesentlich von dem Zugrundegehen und der Resorption der injizierten und im Tierkörper sich vermehrenden Vibrionen abhängt. Diese Annahme wird dadurch bestätigt, daß auch die abgetöteten Cholera-bakterien bei ihrer Auflösung dasselbe Vergiftungsbild erzeugen wie die lebenden Bakterien. Werden Cholera-bakterien in Bouillon gezüchtet, so sind die Filtrate in den ersten zweimal 24 Stunden, wo die Vibrionen sich intensiv vermehren und ihre Lebenstätigkeit den höchsten Grad erreicht, so gut wie ungiftig, als Beweis dafür, daß von einer Sekretion des Vibrionengiftes

nicht die Rede ist. Ältere Bouillonkulturen, in welchen die überwiegende Mehrzahl der Bakterien zugrunde gegangen sind und autolytischen Prozessen unterliegen, enthalten in ihren Filtraten giftige Substanzen von ähnlicher Wirkung, wie sie den lebenden oder vorsichtig abgetöteten Cholerabakterien zukommen. Doch ist die Toxizität derartiger Filtrate sehr gering und auch nicht entfernt vergleichbar mit der toxischen Wirkung der echten Ektotoxine.

Derartige Endotoxine sind nicht auf die Vibrionen beschränkt, sondern sie finden sich in außerordentlich weiter Verbreitung nicht allein bei pathogenen, sondern auch harmlosen saprophytischen Bakterien, ja auch bei Mikroorganismen aus der Gruppe der Protozoen wenigstens andeutungsweise. Ein Parallelismus zwischen der Virulenz der Bakterien und ihrem Gehalt an endotoxischen Körpern besteht nicht, sondern wir finden, daß vielfach gerade die virulentesten Erreger, welche durch ihre massenhafte Vermehrung den Tod unter septikämischen Erscheinungen herbeiführen, nur sehr wenig giftig sind. So liegen die Dinge beispielsweise beim Milzbrand, den Streptokokken, und wenn auch nicht ganz so ausgesprochen bei den Pestbazillen. Es handelt sich hier möglicherweise um ein gesetzmäßiges Verhalten, welches für die Erklärung der Virulenz nicht bedeutungslos sein dürfte.

Die endotoxische Wirkung der Bakterien ist vom teleologischen Standpunkte verständlich. Die vielzelligen höheren Organismen werden ja ununterbrochen von den allgegenwärtigen einfachen Mikroben bedroht und ihre Fortexistenz ist nur möglich, wenn der Organismus über Mittel verfügt, die eindringenden Bakterien sofort unschädlich zu machen, gewissermaßen parenteral zu verdauen. Nun ist es unzweifelhaft für den Makroorganismus zweckmäßig, wenn die bei diesem Prozeß gebildeten Produkte als lokaler Reiz wirken, der die Verteidigungsmittel des Körpers nach dem bedrohten Punkt dirigiert. Derartige, in minimalen Mengen reizend wirkende Substanzen werden aber in größerer Menge giftige Eigenschaften aufweisen. Doch ist dabei zu berücksichtigen, daß im natürlichen Laufe der Dinge die Aufnahme so großer Mengen von Bakterienstoffen, daß schwere endotoxische Vergiftungen manifest werden, zu den seltenen Ausnahmen gehören wird.

Von den klinischen Symptomen der Endotoxinvergiftung ist in erster Stelle Fieber resp. Temperatursturz zu nennen, abhängig von der reizenden Wirkung kleinerer resp. der lähmenden größerer Mengen der resorbierten Bakteriensubstanz auf die thermoregulatorischen Zentren, und es stimmt mit der bedeutungsvollen Rolle, welche die Endotoxine bei den Infektionsprozessen spielen, gut überein, daß derartige Störungen der Eigenwärme, die klinisch als Fieber erscheinen, bei fast allen Infektionskrankheiten sich finden und daß andererseits gerade die allerschwersten Fälle mit subnormalen Temperaturen als Ausdruck der hier besonders stark ausgebildeten Endotoxinvergiftung einhergehen. Daneben sehen wir regelmäßig ausgesprochene Schädigungen des Stoffwechsels. Das Gewicht der endotoxisch vergifteten Tiere pflegt sehr rapide abzunehmen und es kann sich, auch wenn der akute Vergiftungssturm überstanden wird, das Bild eines chronischen, unaufhaltsam zum Tode führenden Marasmus entwickeln. An der Injektionsstelle entstehen in der Regel lokale entzündliche Prozesse, die zur Nekrose oder Eiterung führen können. Bemerkenswert ist, daß die Art der Einverleibung für die Intensität der Endotoxinvergiftung nicht gleichgültig ist. Am wirksamsten sind die Endotoxine von der Blutbahn aus oder auch vom Peritoneum, während vom Unterhautzellgewebe aus erst vielfach größere Dosen des Endotoxins

tödlich wirken. Die verschiedenen Tierarten zeigen ein und demselben Bakteriengift gegenüber sehr verschiedene Empfänglichkeit. Besonders empfindlich ist der Mensch, bei dem z. B. schon $\frac{1}{25}$ mg abgetöteter Typhusbakterien bei intravenöser Einspritzung alarmierende Vergiftungssymptome auszulösen vermag. Viel weniger giftempfindlich sind die Meerschweinchen, bei denen pro 100 g Gewicht erst 10 mg Cholerabakterien, 5 mg Typhusbakterien und 50 mg Meningokokken vom Peritoneum aus die Tiere vergiften: bei Kaninchen finden sich besonders starke individuelle Schwankungen der Giftempfindlichkeit, und wir sehen hier gelegentlich Tiere schon durch 1—2 mg Cholera- oder Typhuskultur von der Blutbahn aus tödlich vergiftet werden. Etwas abweichende Verhältnisse liegen bei der Gruppe der Ruhrbazillen vor. Die hierher gehörigen Bakterienarten enthalten ein typisches Endotoxin, welches im Gegensatz zu dem Gift der Cholera- und Typhusbazillen mehr chronische, erst nach einer Reihe von Tagen tödlich verlaufende marastische Erscheinungen bedingt. In dem Shiga-Krusesehen Bazillen findet sich außerdem ein zweites, gleichfalls fest an den Bakterienkörper gebundenes und von diesem durch Auswaschen nur in kleinen Mengen abtrennbares Gift, welches spezifisch auf Kaninchen eingestellt ist und selbst in minimalen Dosen von Bruchteilen eines Milligramms intravenös schwerste, zum Tode führende Lähmungen erzeugt. Dieses paretische Kaninchengift ist durch seine feste Bindung an das Bakterienprotoplasma zu den Endotoxinen zu rechnen, verhält sich aber immunisatorisch durch die Produktion von Antitoxin wie ein echtes Toxin, stellt also gewissermaßen einen Übergang zwischen diesen beiden getrennten Gruppen der Bakteriengifte dar.

Wenn auch die Endotoxine von den lebenden Bazillen nicht sezerniert werden, so gelingt es doch, sie aus den toten Bakterien durch verschiedene Methoden zu extrahieren. Macfadyen zerrieb die Bakterien bei der Temperatur der flüssigen Luft in gefrorenem Zustande und gewann so den giftigen Inhalt der Bakterienzellen. Doch hat sich in der Praxis diese scheinbar schonende Methode nicht bewährt. Besredka trocknet die Bakterien und behandelt sie in der Reibschale mit kleinen Mengen konzentrierter Salzlösung, wobei das Gift in Lösung geht, während die zurückbleibenden Bakterienreste fast ungiftig werden. Einfacher gelangt man zu demselben Ziele durch direkte Extraktion der bei 60° abgetöteten Bazillen mit physiologischer Kochsalzlösung. Neisser und Shiga nennen diese durch Mazeration frei gewordenen Endotoxine freie Bakterienrezeptoren. Auf demselben Prinzip beruht offenbar die Entstehung löslicher giftiger Substanzen in älteren Bouillonkulturen der Cholera- und Typhusbazillen. Es handelt sich hier um einen autolytischen Abbau, der ursprünglich hochkomplizierten Bakteriensubstanz zu einfacheren und löslichen Produkten, die aber noch einen Teil ihrer spezifischen Struktur bewahrt haben.

Der Versuch E. Friedbergers, die endotoxischen Giftwirkungen als ein anaphylaktisches Phänomen aufzufassen und auf das Entstehen einer unspezifischen Abbaukomponente des Eiweißes, welche er als Anaphylatoxin bezeichnet, zurückzuführen, trifft auf große Schwierigkeiten. Besonders spricht dagegen die tatsächliche Spezifität, die trotz vielfacher Analogien doch auf tiefgreifende Differenzen in der chemischen Struktur zwischen den verschiedenen Endotoxinen hinweist.

Die echten Ektotoxine sind durch ihre antigene Eigenschaft charakterisiert, die im Tierkörper zur Entstehung von antitoxischen Antikörpern Veranlassung gibt. Echte Antiendotoxine sind bisher

trotz langjähriger Bemühungen noch niemals nachgewiesen worden. Es würde trotzdem verfehlt sein, den Endotoxinen antigene Eigenschaften absprechen zu wollen. Nur regen sie im Tierkörper nicht die Bildung von Antitoxinen an, sondern von spezifisch bakteriolytisch wirkenden Substanzen. Man kann sich überzeugen, daß tatsächlich die giftigen Stoffe der Bakterienzellen bei diesem Immunisationseffekt beteiligt sind. Werden beispielsweise Typhusbazillen nach einer der oben besprochenen Methoden in gelöstes Endotoxin und ungiftigen Rückstand getrennt, dann zeigt nur die giftige Komponente die Fähigkeit, eine bakteriolytische Immunität hervorzurufen. Diese spezifischen Bakteriolytine müssen wir als Fermente betrachten, welche die Bakteriensubstanz nicht allein lösen, sondern auch weiter bis zu schließlich ungiftigen Bruchstücken abbauen. Und so erklärt es sich, daß alle bakteriolytischen Immunsera auch giftwidrige Wirkungen zeigen, die aber in sehr wesentlichen Punkten sich von den Effekten der echten Antitoxine unterscheiden. Es fehlt das Gesetz der Multipla und die Entgiftung ist fast niemals eine vollständige. Es handelt sich hier eben nicht um eine einfache Bindung und Neutralisation von Gift und Gegengift, sondern um einen fortschreitenden fermentativen Prozeß, bei dem auch das Komplement (vgl. Kapitel Bakteriolytine) wesentlich mit beteiligt ist.

Andere Bakteriengifte.

Außer den Ekto- und Endotoxinen finden sich bei einer Reihe von Bakterien davon verschiedene Gifte, die größtenteils in die Nährflüssigkeit übergehen und deshalb wohl zu den echten Sekretionsprodukten der Bakterien gerechnet werden müssen und auch immunisatorisch den Ektotoxinen nahe stehen. Ziemlich weit verbreitet sind vor allem die Bakteriohämolytine, Substanzen, welche die roten Blutzellen schädigen und zur Auflösung unter Austritt des Hämoglobins bringen. Bei den Staphylokokken findet sich ein als Leukozidin bezeichnetes Toxin, welches die Eiterzellen zerstört. Auch das lösliche Gift der Tuberkelbazillen, das Tuberkulin, kann an dieser Stelle erwähnt werden.

Spezifische Antikörper des Serums.

Antitoxine.

Die Entdeckung der antitoxischen Eigenschaften gewisser Immunsera basiert auf den grundlegenden Arbeiten v. Behrings und Kitasatos über Tetanusgift und Tetanusimmunität. Kitasato hatte gefunden, daß Kaninchen, welche mit nichttödlichen Dosen von Tetanospasmin behandelt waren, allmählich immer größere Dosen dieser Gifte vertrugen, und v. Behring stellte dann fest, daß diese erworbene Unempfindlichkeit auf durch die Immunisierung im Serum erzeugten Substanzen beruht, welche das Tetanusgift neutralisieren. Behrings Schüler Wernicke bewies an dem Beispiel des Diphtheriegiftes, daß es sich um ein allgemeineres, nicht auf den Tetanus beschränktes Gesetz der Immunität handele. Ehrlich konnte zeigen, daß eine Reihe pflanzlicher Toxine, Rizin, Abrin und Robin, sich ebenso verhalten. Phylloxera und Calmette fanden, daß auch tierische Gifte, insonderheit

das Schlangengift, eine antitoxische Immunität erzeugen können; und schließlich ergab sich, daß sogar gegen bestimmte Fermente Antifermente immunisatorisch entstehen können. Das besondere Verdienst Ehrlichs ist es, zuerst den Nachweis geführt zu haben, daß die giftneutralisierende Wirkung des Immunerums nicht nur eine qualitative, sondern eine quantitative Bedeutung besitzt, mit anderen Worten, daß Toxine und Antitoxine sich in bestimmten Proportionen miteinander verbinden.

Die Antitoxine sind ausschließlich ein Produkt des Tierkörpers und lassen sich unter keinen Umständen im Reagenzglas künstlich herstellen, weder durch chemische Manipulationen, welche das Toxin modifizieren, noch auch durch Verbindungen von Eiweißstoffen des Körpers mit den Toxinen. Nicht alle Tierarten sind für die Erzeugung eines spezifischen Antitoxins gleich geeignet. Die erste Bedingung ist, daß das in den Körper eingeführte Toxin Zellrezeptoren findet, an welchen es sich verankern kann. Tiere, deren Zellen derartiger spezifischer Rezeptoren ermangeln, bei denen also das Toxin im Körper nicht gebunden wird, sind unfähig, antitoxische Immunkörper zu produzieren. Wir haben früher gesehen, daß alle echten Toxine zwei Gruppen besitzen müssen, die haptophore und die toxophore Gruppe, von denen für die Antitoxinerzeugung wesentlich nur die haptophore Gruppe bedeutungsvoll ist. Es wird dies dadurch bewiesen, daß Tierespezies, welche gegen die toxophore Gruppe des Giftes von Natur aus völlig resistent sind, trotzdem erhebliche Mengen von Antitoxin erzeugen können, wofür nur das Gift überhaupt verankert wird, wie dies Metschnikoff für den Alligator an dem Beispiel des Tetanusgiftes bewiesen hat. Andererseits zeigt es sich, daß sehr giftempfindliche Tiere oft nur außerordentlich schwierig gegen das betreffende Toxin immunisiert werden können, wie das beispielsweise für die Meer-schweinchen gegenüber dem Tetanusgift zutrifft.

Eine einmalige Gifteinjektion liefert in der Regel nur eine geringe antitoxische Veränderung im Blutserum. Die für die praktischen Zwecke der Serumtherapie notwendige Anhäufung möglichst großer Mengen der Antitoxine im Blut wird durch lange fortgesetzte, mit vorsichtig gesteigerten Dosen des Giftes geleitete Vorbehandlung erreicht. Man beginnt mit Giftmengen, welche nur einen Bruchteil der Dosis letalis darstellen und wartet ab, bis die darauf folgende Reaktion vollständig abgeklungen und das Gewicht des Tieres auf seine alte Höhe zurückgekehrt ist; die folgenden Dosen werden vorsichtig gesteigert und so versucht man tastend zu möglichst hohen Dosen der wirksamsten Gifte zu gelangen, um damit auch den Antitoxingehalt des Serums entsprechend in die Höhe zu treiben. Bei diesem Vorgehen liegt die Hauptschwierigkeit in der Erzeugung der ersten sogenannten Grundimmunität, da manche Tierarten selbst auf außerordentlich kleine Giftdosen nicht durch Immunität, sondern im Gegenteil durch eine abnorm gesteigerte Empfindlichkeit gegen dieses Toxin reagieren. Das so überaus interessante Phänomen der Überempfindlichkeit wird später zu besprechen sein. Man vermeidet diese Schwierigkeit durch Einverleibung modifizierter Gifte, bei denen durch vorsichtiges Erwärmen oder durch Chemikalien unter Erhaltung der haptophoren Gruppe eine Abschwächung der toxophoren Gruppe künstlich erzeugt worden ist; oder man injiziert auch Gemische von Toxinen

und Antitoxinen, die allerdings einen Toxinüberschuß enthalten müssen, um dann, wenn die Grundimmunität sich eingestellt hat, den Antitoxingehalt durch möglichst wirksames Toxin in die Höhe zu treiben.

Für die praktischen Zwecke der Serumtherapie kommen als Antitoxinlieferanten ausschließlich kräftige und sonst gesunde Pferde in Betracht, da diese Tiere lange Zeit hindurch sehr große Serummengen bis zu 120 l pro Jahr zu liefern vermögen, und da sie außerdem sich zur Antitoxinproduktion ganz besonders eignen. Das Immunserum wird ca. 3 Wochen nach der letzten Toxininjektion abgenommen und muß natürlich unter allen aseptischen Kautelen behandelt und aufbewahrt werden. Gewöhnlich wird es mit kleinen Mengen von Phenol oder Trikresol versetzt, aber auch in sterilen Gefäßen nach Erwärmung auf 56° ohne jeden Zusatz konserviert. Gewöhnlich wird das Gift subkutan injiziert, seltener direkt in die Vene gespritzt. Bei dem Pflanzengift Abrin gelang Ehrlich die Immunisierung auch durch Darreichung des Giftes per os, eine Methode, die für die Bakteriengifte im allgemeinen unverwendbar ist.

Eine der interessantesten Eigenschaften der Antitoxine ist ihre Spezifität, d. h. sie wirken in der Regel nur auf dasjenige Gift neutralisierend, unter dessen Einfluß sie im Tierkörper erzeugt worden sind. Gewisse Ausnahmen von dieser allgemeinen Regel kommen vor, so z. B. zeigte schon Ehrlich, daß Abrinantitoxin auch das nahe verwandte Robin beeinflusst, andererseits hat das Antitoxin gegen Schlangengift auch entgiftende Wirkungen gegen das Skorpionentoxin. Wir müssen annehmen, daß in diesem Fall das Übergreifen der Wirkung durch das Vorhandensein gemeinsamer haptophorer Gruppen in den betreffenden Toxinen bedingt ist. Die so augenfällige Spezifität der Antitoxine wurde von Buchner in höchst einfacher Weise durch die Annahme erklärt, daß das Antitoxin nichts weiter sei als ein im Tierkörper verändertes und seiner giftigen Wirkung beraubtes Toxin; doch hat sich diese Annahme Buchners als falsch erwiesen. Dagegen spricht erstens das ganz auffällige Mißverhältnis zwischen der bei der Immunisierung einverleibten Toxinmenge und der im Tierkörper entstehenden Anzahl von Antitoxineinheiten. So zeigte Knorr, daß eine Einheit Tetanusgift bis zu 100000 Einheiten des Antitoxins erzeugen kann. Zweitens spricht dagegen, daß nach ausgiebigen Aderlässen bei hochimmunisierten Tieren, wobei also ein großer Teil der im Körper vorhandenen Antitoxine entleert wird, sich der Antitoxingehalt des Blutes auch ohne neue Giftinjektion regenerieren kann, und daß gewisse nichtspezifische Stoffe, wie z. B. Pilocarpin, die Antikörperkurve in die Höhe zu treiben vermögen. Drittens ist von dieser Annahme aus die Existenz antitoxischer Wirkungen im Serum der normalen Tiere unverständlich. Ein befriedigendes Verständnis der Spezifität der Antitoxine gewinnen wir nur auf dem Boden der Ehrlichschen Theorie, wie in einem besonderen Kapitel gezeigt werden wird.

Es ist nun die Frage zu erörtern, auf welchem Wege das Toxin durch das Antitoxin unschädlich gemacht wird. Es ergab sich sehr bald, daß von einer wirklichen Zerstörung des Toxinmoleküls durch das Antitoxin nicht die Rede sein kann. So ließ sich feststellen, daß neutralisierte Gemische von Kobragift mit dem zugehörigen Antitoxin durch Erhitzen auf etwa 80° wieder toxisch werden. Bei dieser Temperatur wird das Antitoxin zerstört, während das hitzebeständige Schlangengift erhalten bleibt und nun in Tierversuchen sich wieder nachweisen läßt. Auch die Ansicht von Buchner und Roux, wo-

nach das Antitoxin gar nicht direkt auf das Toxin einwirkt, sondern nur auf einem Umwege über die Körperzellen durch eine schnellste Immunisierung derselben seinen Einfluß ausübt, hat sich als unhaltbar erwiesen. Ehrlich wies überzeugend nach, daß Rizin und Antirizin sich direkt im Reagenzglase binden und daß durch diese Bindung die Eigenschaft des Rizins, rote Blutkörperchen zu verklumpen, quantitativ aufgehoben wird. Hier waren immerhin noch lebende Zellen, wenn auch außerhalb des Organismus, im Spiele; aber Morgenroth vermochte den Nachweis zu führen, daß die kaseinfällende Eigenschaft des Labfermentes durch Antilab ebenfalls quantitativ *in vitro* aufgehoben wird. Diese Bindung zwischen Toxin und Antitoxin befolgt in strenger Weise das sogenannte Gesetz der Multipla, d. h. wenn ein Teil Toxin durch einen Teil Antitoxin neutralisiert wird, so brauchen 100 Teile Toxin genau 100 Teile Antitoxin. Die Schnelligkeit der Bindung ist abhängig von der Avidität, welche das Toxin zu seinem Antitoxin besitzt. Diese Avidität ist bei dem Diphtheriegift sehr stark ausgesprochen, so daß schon kurze Zeit nach der Mischung die Vereinigung vollendet ist, während sie z. B. bei dem Tetanusgift unvergleichlich längere Zeit in Anspruch nimmt. Die Reaktionsdauer hängt auch ab von der Konzentration der betreffenden Lösungen und von der Temperatur. Im allgemeinen ist die Bindung des Toxin- und Antitoxinmoleküls gleich nach der Mischung noch relativ locker, so daß sie ziemlich leicht gesprengt werden kann; erst späterhin tritt eine Verfestigung der Bindung ein, die deren Dissoziation sehr erschwert und schließlich fast unmöglich macht. Beweisend für diese Auffassung sind die bekannten Versuche von Martin und Cherry, die ein neutrales Gemisch von Schlangengift und seinem Antitoxin durch Gelatinefilter hindurchpreßten. Die Gelatinefilter sind außerordentlich feinporig und halten daher das relativ große Molekül des Antitoxins stärker zurück als das kleinere Schlangengiftmolekül. Es ergab sich, daß tatsächlich das Gemisch bald nach der Herstellung bei seiner Filtration durch Gelatine wieder giftig gemacht werden konnte, während, wenn die Mischung eine Stunde lang gestanden hatte, das Filtrat ungiftig war. Anfangs war demnach die Verankerung so wenig haltbar, daß sie durch den Filtrationseffekt gesprengt werden konnte, was auf Grund der fortschreitenden Verfestigung später nicht mehr möglich war. Aber bei noch so langer Dauer der Bindung wird offenbar das Toxin nicht zerstört, wie dies Morgenroth bewies, der selbst bei jahrelang konservierten physiologisch indifferenten Toxin- und Antitoxingemischen durch Behandlung mit verdünnter Salzsäure das Gift wieder in Freiheit setzen konnte.

Die Anwendung der neueren physikalisch-chemischen Theorien auf das Verhältnis von Toxin zu Antitoxin, die von Arrhenius und Madsen versucht wurde, hat bisher noch nicht zu einer einwandfreien Erklärung der überaus komplizierten Phänomene geführt.

Arrhenius und Madsen studierten die Absättigungskurve, wenn sie im Reagenzglase Tetanolyisin und das zugehörige Antilyisin aufeinander einwirken ließen, und fanden eine Kurve, wie sie bei der Verbindung zwischen schwachen Säuren und schwachen Basen, z. B. zwischen Ammoniak und Borsäure, zustande kommt. Sie vertreten infolgedessen den Standpunkt, daß auch für die Beziehung des Toxins zum Antitoxin das Guldberg-Waagesche Gesetz der Massenwirkung Gültigkeit habe.

Sie versuchten diese Auffassung auch auf Diphtheriegift und Diphtherieantitoxin zu übertragen und erklärten die Toxonzone Ehrlichs (vgl. das Kapitel Diphtherie) durch Dissoziation der nur locker gebundenen Toxinmoleküle, während Ehrlich die Toxone als ein zweites primäres Sekretionsprodukt der Diphtheriebazillen betrachtet. Ehrlich hat dem entgegen hervorgehoben, daß die Bindung zwischen Diphtheriegift und seinem Antitoxin sehr schnell eintritt und sehr fest ist, daß beide also sich verhalten wie eine starke Säure und starke Base. Des weiteren spricht die Tatsache der von der Zeit abhängigen Verfestigung in der Bindung von Toxin und Antitoxin gegen Arrhenius und Madsen. Nach dem jetzigen Stande der Frage scheint die Vorstellung Ehrlichs das Feld zu behaupten.

Auch die von Danysz beobachtete Tatsache, bei der für die Neutralisierung des Rizin durch Antirizin nicht allein die absolute Menge der beiden reagierenden Körper, sondern auch die Art der Mischung bedeutungsvoll ist, bereitet der chemisch-physikalischen Theorie Schwierigkeit. Danysz zeigte nämlich, daß eine bestimmte Menge Antirizin, welche auf einmal zugesetzt, eine bestimmte Quantität Rizin neutralisiert, dazu nicht imstande ist, wenn das Antirizin allmählich in kleinen Dosen der Rizinlösung zugesetzt wird; es ist dann eine größere Antitoxinmenge erforderlich.

Eine praktisch wichtige Frage ist, wie sich die Avidität des Toxins zu dem korrespondierenden Antitoxin verhält im Verhältnis zu der Avidität der Zellrezeptoren im lebenden Organismus. Im allgemeinen muß wohl die Antitoxinavidität als größer vorausgesetzt werden, denn nur dadurch kann das im Blut kreisende Gegengift die Zellen gegen die Toxinwirkung schützen. Von dieser Regel aber gibt es Ausnahmen. Die Überempfindlichkeit, welche gelegentlich bei Tieren, die mit minimalen Toxindosen behandelt worden sind, auftritt und die so erheblich werden kann, daß die überempfindlichen Tiere schließlich an Giftdosen zugrunde gehen, die in ihrer Totalität nur einen kleinen Bruchteil der für normale Tiere zur tödlichen Vergiftung erforderlichen Toxinquantität darstellen, könnte auf einer abnorm gesteigerten Avidität der Zellrezeptoren für das Gift beruhen. Das Kretzsche paradoxe Phänomen, wonach aktiv immunisierte Tiere auf ein für normale Tiere neutrales Toxin- und Antitoxingemisch deutlich reagieren, gehört hierher, ebenso die Tatsache, daß aktiv immunisierte Tiere, deren Blut einen reichlichen Überschuß von Antitoxin enthält, an Toxinvergiftung sterben können.

Von größter Bedeutung ist die Frage, ob Toxin, welches schon an Zellrezeptoren verankert ist, noch nachträglich durch Antitoxin aus seiner Verbindung befreit werden kann, denn von der Entscheidung dieser Frage ist unserer Auffassung nach der heilende Effekt der Immunsera abhängig. Dönitz bewies, daß im Tierversuch eine tödliche Tetanusgiftosis nach 4 Minuten noch durch dieselbe Antitoxinmenge, die bei der Mischung das Gift neutralisierte, unschädlich gemacht wurde, nach 8 Minuten brauchte er schon die sechsfache Antitoxinquantität, nach 15 Minuten die zwölfwache, nach 60 Minuten die vierundzwanzigfache, und späterhin waren selbst die größten Antitoxinmengen außerstande, die Tetanusvergiftung zu verhindern. Noch ungünstiger war der kurative Effekt des Serums bei dem Diphtheriegift, dessen Verbindung mit den Zellrezeptoren offenbar viel fester ist, wie die des

Tetanusgiftes. Daß aber eine Abspaltung des in den Zellen verankerten Toxins durch Antitoxin überhaupt möglich ist, ist durch die Reagenzglasversuche Madsens, in denen er in vitro mit Tetanolysin beladene Blutkörperchen durch Behandlung mit dem entsprechenden Antitoxin noch eine gewisse Zeit, nachdem die Bindung eingetreten war, vor der hämolytischen Zerstörung zu schützen vermochte, bewiesen.

Die chemische Natur der Antitoxine ist noch keineswegs bekannt, zumal es bisher noch niemals in einwandfreier Weise gelungen ist, die Antitoxine in chemisch reinem Zustande aus den Seris zu extrahieren. Durch Fällungsmittel werden sie mit dem Globulinanteil des Serums ausgefällt, bei der fraktionierten Aussalzung mit Ammoniumsulfat nach Hofmeister zeigen sie sich an das sogenannte lösliche durch Dialyse nicht fällbare Globulin gebunden. Pick fand sie im antitoxischen Pferdeserum in dem als Pseudoglobulin bezeichneten Anteil, beim antitoxischen Ziegenserum dagegen im Euglobulin. Daß die Antitoxine Globuline sind, ist aber keineswegs bewiesen. Wahrscheinlich werden sie nur bei den Fällungen von den betreffenden Eiweißfraktionen mitgerissen. Gegen ihre Eiweißnatur spricht die Tatsache, daß sie durch Trypsinverdauung wenig geschädigt werden, während sie allerdings die Pepsinverdauung in saurerer Lösung sehr rasch zerstört. In Lösungen werden die Antitoxine bei 60—70° unwirksam. In völlig getrocknetem Zustande vertragen sie Temperaturen über 100° längere Zeit ohne Einbuße. Sie lassen sich am besten nach der Methode von Ehrlich konservieren, der antitoxische Sera in völlig trockenem Zustande im Vakuum eingeschmolzen bei Eistemperatur aufhebt.

Bei den aktiv immunisierten Tieren kann sich auch nach dem Aufhören der Toxininjektion der Antitoxingehalt des Serums noch eine gewisse Zeit auf der Höhe erhalten, doch beginnt die Kurve allmählich zu sinken, um dann nach mehr oder weniger langer Zeit langsam auf denjenigen Stand zurückzugehen, wie er bei normalen Tieren besteht. Es ist schon darauf hingewiesen worden, daß auch bei Tieren, welche niemals mit einem bestimmten Toxin in Beziehungen getreten sind, gewisse in der Regel geringe Antitoxinmengen im Serum nachweisbar sind. So fand Wassermann im Blute von 68—85% aller untersuchten Menschen deutliche Mengen von Diphtherieantitoxin, und auch bei 30% der Pferde wurden analoge Beobachtungen gemacht. Es ist noch eine offene Frage, ob Normal- und Immunantitoxine als identisch betrachten sind, oder ob sie, wie Kraus für das Vibriolysin und das korrespondierende Normal- resp. Immunantitoxin behauptet, nachweisbare Differenzen in bezug auf ihre Avidität zu ihrem Antigen erkennen lassen.

Bei der passiven Immunisierung im Tierkörper verschwindet das mit dem Serum injizierte Antitoxin in der Regel ziemlich rasch, ohne daß etwa eine Ausscheidung durch den Urin und Darm dafür verantwortlich gemacht werden könnte. Viel länger können die mit homologen antitoxischen Seris passiv übertragenen Antitoxine im Organismus verweilen, bis zu 80 Tagen (v. Behring), doch ist dies keineswegs die Regel. Bedeutungsvoll ist die Ausscheidung der Antitoxine in der Milch, durch welche, wie Ehrlich zuerst gezeigt hat, ein deutlicher passiver Immunitätsgrad auf die säugenden Tiere übertragen werden kann (Ehrlichs Ammenversuch).

Der Antitoxingehalt der Sera ist, da diese Antikörper chemisch

worden: besonders beim Aufenthalt im Wasser sollen die Cholera-vibrionen ihre Ausflockbarkeit verlieren. Es handelt sich hier aber wohl um Verwechslung der Kochschen Vibrionen mit saprophytischen Wasservibrionen. Dagegen gelingt es, durch länger fortdauernde Züchtung der Cholera- und Typhusbazillen in stark wirksamen agglutinierenden Immunsereis sie gewissermaßen an diese Immuns-substanzen zu gewöhnen, so daß schließlich eine deutliche Herabsetzung der Agglutinabilität resultiert. Sehr störend ist weiter das Phänomen der Spontanagglutination, die Eigentümlichkeit mancher Bakterienstämme, schon ohne Serumzusatz in einfacher Kochsalzlösung auszuflocken.

Die Fähigkeit, durch spezifische Sera ausgeflockt zu werden, findet sich nicht bei allen Bakterienarten gleichmäßig entwickelt. Gut agglutinierbar sind die Vibrionen, die Gruppe der Typhus-, Paratyphus- und Kolibazillen, Pyozyaneus, Pest, Proteus, Rotz, Maltafieber. Schwach agglutinabel zeigen sich Diphtherie, Milzbrand, Tuberkelbazillen, Influenza, Meningo- und Gonokokken, Strepto- und Pneumokokken. Fast gar nicht agglutinabel sind die Kapselbazillen vom Typhus Friedländer.

Die Bedeutung der Agglutination für die Immunität ist nicht allzu hoch zu bewerten. Es war ein Irrtum, wenn Gruber anfänglich die Agglutinine mit den spezifischen bakterienlösenden Substanzen zusammenwarf. R. Pfeiffer und Kolle zeigten, daß der Gehalt eines bestimmten Serums an Agglutininen und Bakterioly-sinen keinesweges in allen Fällen, wie dies die Grubersche Hypothese erfordert, parallel geht. So konnten sie Choleraimmunsere herstellen, die die agglutinierende Eigenschaft der Normalsera nicht übertrafen bei reichem Gehalt an spezifisch vibriolytischen Substanzen. Umgekehrt konnten durch Fütterung von Hunden mit Typhusbazillen Sera gewonnen werden, die ohne Steigerung ihres bakteriziden Wertes stark agglutinierende Eigenschaften besaßen. Zu ähnlichen Resultaten kommen Brieger und Schütz, welche durch gewisse Methoden aus Typhusbazillen eine Substanz isolieren konnten, die bei der Immunisierung ausschließlich Agglutinin erzeugte. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Agglutinine mit den eigentlich schützenden Eigenschaften des Serums nichts zu tun haben. Man hat sie infolgedessen, zumal sie vielfach schon sehr früh im Laufe der Krankheit auftreten, als Reaktionsprodukte betrachten wollen, welche für die Infektion, nicht aber für die sich ausbildende Immunisierung charakteristisch sind.

Wie alle anderen Immunkörper sind auch die Agglutinine im normalen Organismus präformiert und so vermag das Serum normaler Tiere eine ganze Reihe von Bakterienarten Typhus, Cholera, Rotz, Staphylokokken, Koli usw. auszuflocken. Allerdings ist die Höhe des Normal-Agglutinationswertes viel geringer wie im Immunsereum. Bei Typhusbazillen beispielsweise liegt der Titer des menschlichen Normalserums bei der Verdünnung 1:30—1:50. Bordet hat gezeigt, daß in normalen Seris nicht ein unspezifisches Agglutinin vorhanden ist, sondern eine ganze Anzahl voneinander trennbarer spezifisch ausflockender Substanzen. Sehr eigentümliche Verhältnisse sind durch Bordet und Gay im normalen Rindersereum aufgedeckt worden. Dasselbe vermag im aktiven Zustande sensibilisierte und mit Komplement beladene, aber noch nicht hämolysierte rote Blutkörperchen auszuflocken. Bordet und Gay halten die in Betracht kommenden Substanzen für verschieden von den Serumagglutininen und bezeichnen sie als **Konglutinine**.

Die Agglutinine sind in sehr verschiedenem Grade wärmeresistent. Pestagglutinin wird schon bei 56° zerstört, Typhusagglutinin verträgt bis 75°; die Mehrzahl der Immunagglutinine können auf 65° ohne Einbuße ihrer Wirkung erwärmt werden, bei höheren Temperaturen werden sie rasch zerstört. Sie sind nicht dialysierbar, fallen beim Aussalzen des Serums in der Regel mit dem Euglobulin, bei Pferdeseris mit dem Pseudoglobulin aus. Im getrockneten Zustande sind sie lange haltbar, in ihrem natürlichen Menstruum dagegen schwächen sie sich bei der Aufbewahrung spontan ab. Die Sera sollten auf ihre agglutinierenden Eigenschaften daher möglichst in frischem Zustande geprüft werden. Über ihre Bildungsstätte im Organismus sind wir noch nicht genau orientiert. Manches spricht dafür, daß sie ähnlich wie die Bakteriolysine primär in den blutbereitenden Organen entstehen. Nach Ablauf der Krankheit können sie unter Umständen monate- und jahrelang im Serum des aktiv immunisierten Tierkörpers persistieren, allerdings unter mehr oder weniger raschem Sinken des Titerwertes. Hohe Titerwerte im Blute von Menschen, welche vor längerer Zeit Typhus überstanden haben, deuten auf eine latente noch fortdauernde Infektion mit Typhusbazillen, z. B. auf deren Ansiedlung in der Gallenblase.

Die Agglutinine sind in hohem Grade spezifische Immunkörper. Diese Spezifität ist besonders in der Gruppe der Vibrionen fast absolut ausgesprochen. In der Typhus-Koligruppe sehen wir vielfach ein Übergreifen der agglutinierenden Wirkung auf verwandte Bakterienarten. So vermag das Typhusserum in erheblichem Maße den Bazillus enteritidis zu agglutinieren und umgekehrt. Doch findet sich bei genauer Auswertung der Sera in solchen Fällen, daß die Nebenagglutination doch deutlich geringer zu sein pflegt als die Hauptagglutination. Es geht infolgedessen zu weit, wenn Zupnik die Artspezifität der Typhusagglutinine leugnet und dafür den Begriff der Gattungsspezifität einführen will. Wahrscheinlich sind die Immunagglutinine nicht einheitliche Körper, sondern bauen sich aus Gruppen von Partialagglutininen auf. Das Übergreifen der Wirkung auf andere Bakterienarten würde nach dieser Auffassung auf die Existenz gemeinsamer Partialagglutinine hinweisen. Castellani hat gezeigt, wie die daraus resultierenden Schwierigkeiten durch Absättigung des Serums mit der störenden Bakterienart und durch die so bedingte Entfernung der betreffenden Partialagglutinine umgangen werden kann (Castellanis Versuch). Bei dem Phänomen der Agglutination müssen zwei verschiedene Komponenten zusammenwirken, die agglutinable Substanz der Bakterien und das im Serum enthaltene Agglutinin. Die agglutinable Substanz gehört dem Organismus der Bakterien an, dürfte also voraussichtlich ein Bakterienprotein darstellen. Manches spricht dafür, daß hauptsächlich das Ektoplasma der Bakterien und bei den beweglichen Arten der damit zusammenhängende Zilienapparat hierbei beteiligt sind. Die agglutinable Substanz der Choleravibrionen ist außerordentlich stabil und verträgt Erhitzen auf 160°, im Gegensatz dazu wird sie beim Typhusbazillus schon bei 65° und auch durch Säuren intensiv geschädigt. Der Vorgang der Agglutination ist die Folge einer Bindung des Agglutinins an die agglutinable Substanz, und zwar müssen der Spezifität der Agglutination entsprechend hierbei spezifische Affinitäten vorausgesetzt werden. Es kann sich also nicht um einen rein

physikalischen Vorgang der Adsorption oder Absorption handeln. Wie besonders Eisenberg und Volk gezeigt haben, binden sich Agglutinin und agglutinable Substanz nicht in konstanten Proportionen, sondern die Bakterien nehmen, wenn nur genügend starke Agglutininlösungen vorhanden sind, unter Umständen das vielhundertfache Multiplum der agglutinierenden Einheit auf. Diese Bindung ist andererseits wenig fest, so daß die mit Agglutinin beladenen Bakterien in agglutininarmen Lösungen von ihrem Überschuß wieder abgeben. So erklärt es sich, daß eine vollständige Erschöpfung eines agglutinierenden Serums durch einmalige Ausfällung selbst mit großen Bakterienmengen unmöglich ist. Arrhenius versuchte das bekannte Guldberg-Waagesche Gleichgewichtsgesetz auf diese Prozesse anzuwenden und leitete besonders aus den genauen Angaben Eisenberg-Volks die Gleichung
$$\frac{(\text{Menge des gebundenen Agglutinins})^2}{(\text{Menge des freien Agglutinins})^3} = k \text{ ab.}$$

Die Vereinigung von Agglutinin und agglutinabler Substanz ist zwar die Vorbedingung zur Ausflockung, aber letztere bedarf zu ihrem Eintreten noch besonderer Verhältnisse. Bordet, Joos und Friedberger bewiesen, daß die Anwesenheit von Neutralsalzen für die Ausflockung notwendig ist. Werden die Bakterien in dem agglutinierenden Serum vor der Mischung dialysiert, so bleibt die Agglutination vollständig aus, tritt aber sofort ein, sobald kleine Mengen von Kochsalz oder auch anderer Neutralsalze hinzugefügt werden. Nach Ehrlich ist das Agglutininmolekül komplex gebaut und besteht aus einer haptophoren Gruppe und einer funktionellen oder agglutinophoren Gruppe. Letztere ist relativ labil und kann verloren gehen. Der auf die haptophoren Gruppen beschränkte Restkörper wird als Agglutinoid bezeichnet. Auf ihre Gegenwart im Serum werden die Hemmungszonen, die früher beschrieben worden sind, zurückgeführt. Man muß annehmen, daß das Agglutinoid eine stärkere Avidität zu den Bakterien besitzt und infolgedessen deren Rezeptoren besetzt, so daß das vollständige Agglutinin sich nicht verankern kann (Ausbleiben der Agglutination). Erst in Verdünnungen, in denen die Agglutinoidmenge dazu nicht mehr ausreicht, kann dann Agglutination sich ausbilden.

Das Phänomen der Agglutination hat zu zahlreichen Erklärungsversuchen Veranlassung gegeben. Gruber dachte an eine Veränderung der Bakterienoberflächen, durch welche sie klebrig werden und nun aneinander haften bleiben. Diese Vorstellung ist von Gruber selbst verlassen worden. R. Pfeiffer stellte die Immobilisierung beweglicher Bakterien in den Vordergrund und sprach deshalb von einer Paralysewirkung. Da aber auch abgetötete und geißellose Bakterien agglutiniert werden können, wird offenbar durch diese Hypothese die Agglutination nicht erschöpfend erklärt. Kraus, der die Bakterienpräzipitine der Immunsere entdeckte, und Paltauf fassen die Agglutination als eine Art von Gerinnung auf, die mit der Präzipitation nahe verwandt ist. Die Bakterien werden passiv durch das sich bildende außerordentlich feine Gerinnsel mitgerissen und zusammengeballt. Bordet wies auf die analogen Erscheinungen, die beim Ausflocken gewisser kolloidaler Lösungen beobachtet werden können, hin, und betrachtete demgemäß die Agglutination als einen physikalischen Vorgang, der durch Veränderung der Oberflächenspannung zustande kommt. Beim jetzigen Stande des Wissens dürfen wir die Agglutination als eine echte Kolloidreaktion betrachten. Die Bakterien suspensionen und die Agglutininmoleküle des Serums gehen eine spezifische Bindung ein, als deren Folge eine Änderung der Lösungsverhältnisse und der Oberflächenspannung resultiert, welche in Gegenwart elektrisch geladener Ionen (dissoziierter Neutralsalze) zur Ausflockung führt.

Bald nach der Entdeckung der spezifischen Bakterienagglutinine wurde gezeigt, daß Bakterien suspensionen auch durch wohldefinierte

chemische Substanzen, Salze, Alkalien, Säuren, gewisse Farbstoffe (Chrysoidin) ausgeflockt werden können. In der Regel erfolgt allerdings dieser Prozeß erst bei sehr hoher Konzentration der fallenden Substanzen und ist natürlich nichtspeziischer Natur. Gewisse Bakterienstämme sind gegen die Salzausflockung viel empfindlicher und werden daher schon durch die Kochsalzkonzentration der physiologischen Lösung gefällt. So erklärt sich der Vorgang der Spontanagglutination. Michaelis hat die Ausflockung bestimmter Bakterienarten durch Säure quantitativ untersucht und gezeigt, daß z. B. in der Typhus-Koligruppe zwischen den Bakterienpezies scharfe Differenzen hervortreten bezüglich der H⁺-Ionenkonzentration, welche zum Optimum der Ausflockung führt. Diese Unterschiede sind so ausgesprochener Natur, daß sie in gewissem Grade diagnostisch verwendbar sind. Das Optimum für Typhusbazillen liegt bei einer Konzentration der H⁺-Ionen 4×10^{-5} , für Paratyphus bei 16×10^{-5} bis 32×10^{-5} , für Bac. enteritidis bei 3×10^{-4} bis $2,5 \times 10^{-3}$. Bac. coli wird durch Säure überhaupt nicht ausgeflockt.

Die Phagozytentheorie.

Bei niederen Tieren, vor allen Dingen bei einzelligen Protozoen sehen wir, daß die Ernährung wesentlich durch direktes Umfließen der Nahrungsstoffe mit dem amöboidbeweglichem Protoplasma zustande kommt. Es findet dann eine intrazelluläre, besonders in den Vakuolen sich vollziehende Verdauung statt, bei der saure, fermentartig wirkende Sekrete in Funktion treten. Schreiten wir in der Stufenreihe des Tierreiches weiter vor, so sehen wir, daß auch bei einer ganzen Reihe von Metazoen, den Schwämmen, Cölenteraten, gewissen Mollusken, die Freßtätigkeit der Darmepithelien in ausgesprochener Weise beobachtet werden kann. Bei höher entwickelten Tieren verschwindet diese Art der Nahrungsaufnahme immer mehr und wird schließlich vollständig abgelöst durch den Verdauungsmodus, bei dem drüsige Organe gelöste Fermente in den Darmkanal ergießen, die dann zu einer extrazellulären Auflösung der festen Nahrungsteilchen Veranlassung geben. Aber auch bei diesen höheren und höchsten Tierspezies bewahren gewisse Zellen des Mesoderms die Fähigkeit einer aktiven amöboiden Beweglichkeit und das Vermögen, korpuskuläre Elemente aller Art in ihren Protoplasmaleib aufzunehmen. Es sind dies wesentlich Abkömmlinge des Bindegewebes, die wir mit Metschnikoff als Phagozyten bezeichnen und in wandernde und fixe Freßzellen einteilen.

Metschnikoff, der mit diesen Verhältnissen als Zoologe vertraut war, hat nun zunächst rein aprioristisch eine Theorie entwickelt, wonach vor allem die natürliche Immunität ganz wesentlich auf der Tätigkeit dieser Freßzellen beruht, welche die eindringenden Krankheitserreger nach Art der Amöben umfließen und durch eine Art von intrazellulärem Verdauungsprozeß zerstören. Die Phagozytose wäre demnach die hervorragendste Schutz Einrichtung des Organismus gegenüber den ihn bedrohenden Mikroorganismen. Nach Metschnikoff müssen wir zwei Arten von Phagozyten unterscheiden, die sogenannten Mikrophagen, die kleinen gelapptkernigen, neutrophilen und eosinophilen Zellen, die als Leukozyten im Blute, als Wanderzellen im Bindegewebe auftreten, aber auch in der Milzpulpa in größerer Menge sich

vorfinden, und die Makrophagen, unter welchem Namen die fixen Bindegewebszellen mit großem chromatinreichem Kern, die einkernigen Pulpazellen der Milz und die Endothelzellen der serösen Häute zusammengefaßt werden. Nach Metschnikoff sind die Mikrophen hauptsächlich bei der Aufnahme von Bakterien beteiligt, während die Makrophagen eine spezifische Befähigung zeigen, Körperzellen, z. B. fremde, in den Organismus eingeführte Erythrozyten aufzunehmen und zu verdauen. Jeder Infektionsprozeß ist von diesem Standpunkte aus ein direkter Kampf der Krankheitserreger mit den Phagozyten. Sind die Körperzellen im Vorteil, so tritt Heilung ein, sind die Mikroorganismen die stärkeren, so endet die Krankheit mit der Zerstörung des Organismus. Diese Theorie hat durch ihre scheinbare Einfachheit etwas Bestrickendes und hat infolgedessen in weiten Kreisen sich Anerkennung zu verschaffen gewußt und übt auch jetzt noch trotz aller Angriffe, denen sie ausgesetzt war, eine gewisse suggestive Wirkung aus. Auch die Erklärung der erworbenen Immunität schien mit Hilfe der Phagozytenlehre sehr einfach. Die Freßzellen, welche einmal mit einem bestimmten Infektionserreger handgemein gewesen waren, hatten sich an die besonderen Waffen des betreffenden Mikroorganismus angepaßt und waren dadurch bei einem zweiten Zusammentreffen mit denselben Erregern besser geeignet, sich ihrer zu erwehren. Allerdings ergaben sich bei tieferem Eindringen in das komplizierte Gebiet der Immunität sehr bald Schwierigkeiten. Die Tatsache, daß eine lokalisierte Infektion den ganzen Organismus immunisiert, daß nicht einmal lebende Mikroorganismen notwendig sind für die Erzeugung einer aktiven Immunität, sondern daß auch abgetötete Mikroben in geradezu winzigen Mengen oder selbst gewisse, von den Krankheitserregern völlig abgetrennte Produkte derselben in hohem Grade immunisieren können, ließ sich nur sehr schwer mit der ursprünglich relativ einfachen Theorie Metschnikoffs vereinigen. Auch die lange Dauer der aktiven Immunität war nur erklärlich unter der Annahme, daß die einmal erworbene Veränderung der Phagozyten durch eine unbegrenzte Zahl von Generationen hindurch vererbt werden konnte. Auffällig war es weiter, daß beispielsweise bei der von Metschnikoff ursprünglich als eine Hauptstütze seiner Theorie betrachteten Rekurrenserkrankung während des eigentlichen Anfalles von einer Phagozytose der im Blut befindlichen und sich vermehrenden Spirochäten nichts zu sehen ist. Erst kurz vor und während der Krise setzt eine gewisse, keineswegs sehr starke Freßtätigkeit der Zellen ein. Hier drängt sich doch gebieterisch die Vorstellung auf, daß ganz andere Prozesse den im kritischen Abfallen der Temperatur und dem Verschwinden der Spirochäten zutage tretenden immunitären Zustand herbeiführen, während die Phagozytose höchstens eine sekundäre Bedeutung haben kann. Baumgarten vertrat, von derartigen Erwägungen ausgehend, die Vorstellung, daß die Phagozyten nur die Totengräber der durch andere bakterizide Vorgänge vorher getöteten oder zum mindesten in ihrer Lebenstätigkeit geschwächten Mikroorganismen seien. Wenn auch in der Sache Baumgarten entschieden im wesentlichen Recht behalten hat, so ist Metschnikoff doch andererseits zuzugeben, daß auch lebende Bakterien von Leukozyten gefressen werden können, wie dies das Beispiel der Gonorrhoe, der Tuberkulose, des Schweinerotlaufes beweist, alles Infektionsprozesse, bei denen das Protoplasma der Leuko-

zyten die Erreger in großer Zahl und in unzweifelhaft lebendem und auch virulentem Zustande enthält. Einen neuen Aufschwung bekam die Phagozytenlehre durch Aufnahme des Pfeifferschen Chemotaxisbegriffes. Pfeffer hatte gesehen, daß gewisse bewegliche pflanzliche Zellen von bestimmten Stoffen, Kaliumsalzen, Pepton, Asparagin, selbst in sehr hohen Verdünnungen energisch angezogen wurden, während andere Stoffe wieder im Gegenteil eine abstoßende Wirkung auf diese Zellen ausübten. Auch die Leukozyten sind derartigen positiven oder negativen chemotaktischen Einflüssen zugänglich, und die Phagozytose kann sicherlich durch Produktion anlockender Stoffe angeregt, durch negativ wirkende Stoffe verhindert werden. Es lag nahe, die Virulenz resp. das Fehlen dieser Eigenschaft von dem Pfeifferschen Standpunkte aus zu erklären. Noch in neuerer Zeit hat die Aggressinlehre Kruses und Bails ähnliche Wege eingeschlagen und das Vorhandensein aggressiver Bakterienstoffe, welche die Leukozyten verschrecken und ihre Freßfähigkeit inhibieren, als Erklärungsgrund für die Bakterienvirulenz betont. Von Wichtigkeit ist, daß die aus Bakterien extrahierten sogenannten Proteine in ganz hervorragendem Maß Leukozyten anlocken. Überall wo Bakterien zugrunde gehen, wird infolgedessen ein Zustrom dieser Wanderzellen stattfinden müssen, der dann aber nicht als Ursache der Bakterienzerstörung, sondern im Gegenteil als deren Konsequenz aufzufassen sein wird.

Die großen Fortschritte der Immunitätslehre, welche sich an die Entdeckungen Behrings, Ehrlichs und R. Pfeiffers anschlossen, waren zunächst der Metschnikoffschen Phagozytentheorie wenig günstig, da sie bei der antitoxischen und auch der bakteriziden Immunität das Vorhandensein gelöster extrazellulär wirkender spezifischer Stoffe (Antitoxin und Bakteriolyse) bewiesen. An Versuchen Metschnikoffs, die Phagozytentheorie mit diesen neuen Tatsachen in Einklang zu bringen, hat es nicht gefehlt. Während diese Versuche für die Antitoxine sehr bald als aussichtslos verlassen wurden, ist der Streit auf dem Gebiet der Bakteriolyse noch nicht beendet. Das bekannte Pfeiffersche Phänomen der extrazellulären Auflösung der Bakterien in den Körperflüssigkeiten hat insonderheit die Metschnikoffsche Schule aufs intensivste beschäftigt. Jeder der daran beteiligten Faktoren, der Ambozeptor wie auch das Komplement sollte durch Phagozytentätigkeit entstehen. Wenn auch tatsächlich der Ambozeptor in den blutbereitenden Organen gebildet wird, so ist aus dieser Tatsache doch kein Beweisgrund für die Metschnikoffsche Auffassung herzuleiten. Mit demselben Recht könnte man behaupten, daß die roten Blutzellen, die in denselben Organen gebildet werden, auch phagozytäre Produkte seien. Soviel ist sicher, daß die Leukozyten des Blutes und der Exsudate nicht als Mutterzellen des Ambozeptors reklamiert werden können. Nicht ganz so einfach liegen die Verhältnisse bei dem Komplement. Injiziert man mit Ambozeptor beladene Choleravibrionen in die Bauchhöhle des Meerschweinchens, so tritt das früher beschriebene Phänomen der extrazellulären Vibriolyse auf. Gleichzeitig beobachtet man aber auch, daß die in der Bauchhöhle vorhandenen Leukozyten sich zusammenballen und in Flöckchen an den Wänden des Peritoneums absetzen. Metschnikoff nimmt nun an, daß dies der Ausdruck einer vitalen Schädigung der Leukozyten sei, durch welche sie veranlaßt werden, das unter normalen Verhält-

nissen in ihrem Körper aufgespeicherte Komplement an das Bauchhöhlenexsudat abzugeben. Diesen Vorgang bezeichnet er als Phago-lyse. Danach wäre das Pfeiffersche Phänomen gewissermaßen ein artifiziieller Prozeß. Metschnikoff behauptet ferner, daß die extrazelluläre Zerstörung der Vibrionen ausbleibt, wenn durch eine vorherige Injektion von Bouillon die Leukozyten an diesen Reiz gewöhnt wurden. Bei der Injektion der beladenen Vibrionen komme es unter diesen Umständen nicht mehr zur Phago-lyse, sondern es setze eine intensive Phagozytose ein und die Auflösung der Vibrionen finde nunmehr ausschließlich intrazellulär statt. Von der Richtigkeit dieser Behauptung haben sich aber die Nachuntersucher nicht überzeugen können. Stets findet auch bei präparierten Tieren neben der Phagozytose eine sehr erhebliche freie Vibriolyse statt. Wie schon früher dargetan wurde, ist es zum mindesten noch sehr zweifelhaft, ob die Leukozyten überhaupt Komplement enthalten. Wo man also kritisch an die Metschnikoffsche Phagozytenlehre herantritt, vermißt man eine stichhaltige, auf dem festen Boden der Tatsachen ruhende Begründung.

Schien es bei dieser Sachlage, als ob die Phagozytenlehre zugunsten der von den deutschen Bakteriologen vertretenen humoralen Auffassung der Immunität abdanken müsse, so hat sie in den letzten Jahren eine Art von Neugeburt erlebt durch die Entdeckung der bakteriotropen und opsonischen Serumwirkungen. Schon im Jahre 1895 beobachteten Denys und Leclef bei ihren Untersuchungen über Streptokokkenimmunität, daß überlebende Leukozyten immunisierter Tiere im Reagenzglasversuch nicht ohne weiteres die Streptokokken phagozytieren, während bei Zusatz von Immunserum sofort ausgesprochene Phagozytose einsetzt, die auch im gleichen Maße beobachtet wird, wenn Leukozyten normaler Tiere in Gegenwart von Immunserum mit Streptokokken gemischt werden. Damit ist allerdings die Idee Metschnikoffs, daß die Immunität auf einer spezifischen Veränderung der Leukozyten beruht, als irrig erwiesen. Das spezifische Serum wirkt überhaupt nicht direkt auf die Leukozyten, also nicht im Sinne eines Stimulins, sondern es verändert die Bakterien in der Art, daß sie nunmehr phagozytiert werden können. Es wird dies zweifelsfrei bewiesen durch die Tatsache, daß Streptokokken, die mit Immunserum in Kontakt waren und sich mit den spezifischen Stoffen beladen konnten, auch nach mehrmaligem Waschen von Leukozyten begierig gefressen werden. Derartige von den Bakterien verankerte spezifische phagozytosebefördernde Substanzen wurden von Neufeld als Bakteriotropine bezeichnet. 1903 bildeten Leishman und Wright eine Methode aus, die den Grad der durch das Serum angeregten Phagozytose zahlenmäßig zu messen gestattet und benutzten die so gewonnenen Werte (die phagozytischen Zahlen und deren Verhältnis zu den normalen Serumwerten, den phagozytischen Index) als Leitschnur für eine aktive Immunisierung mit abgetöteten Kulturen bei gewissen subakuten oder chronischen Staphylokokkenerkrankungen. Wright stellte dabei die Hypothese auf, daß ein zu niedriger Index und das dadurch angezeigte Fehlen der Phagozytose befördernden Serumstoffe die Ursache der Erkrankung sei. Durch Immunisation mit abgetöteten Kulturen müsse der Index über die Norm in die Höhe getrieben werden, womit gleichzeitig die Heilung herbeigeführt würde. Da bei

Verwendung zu großer vakzinierender Dosen eine negative Phase entstehen sollte und mit ihr eine ungünstige Beeinflussung des Krankheitsprozesses, so ist während des ganzen Verlaufes der Krankheit die Kontrolle des phagozytischen Index notwendig. Von Wright rührt auch das aus dem Griechischen stammende Wort Opsonin her für diese Phagozytose befördernden Serumstoffe (opsono = ich mache schmackhaft). Die praktische Brauchbarkeit der Wrightschen Methode ist nicht entfernt so groß als deren Autor ursprünglich annahm. Aber vom rein theoretischen Standpunkte aus handelt es sich um hochinteressante Tatsachen.

Spontanphagozytose.

Ehe wir an die nähere Besprechung der Bakteriotropine und Opsonine herantreten können, ist zunächst die Frage zu beantworten, ob nicht auch die Phagozyten ohne Serumstoffe imstande sind, Bakterien aufzunehmen in ähnlicher Weise, wie dies für tote Substanzen, Karminkörnchen, Tusche- und Zinnoberpartikelchen bekannt ist. Eine derartige Spontanphagozytose wird in der Tat beobachtet, besonders regelmäßig merkwürdigerweise bei den Tuberkelbazillen, ferner bei den Milzbrandbakterien, soweit sie sich nicht mit einer Kapsel umkleidet haben. Diphtheriebazillen zeigen ein wechselndes Verhalten, manche Rassen werden auch in Kochsalzlösung sehr stark gefressen, bei anderen wieder fehlt die Spontanphagozytose so gut wie ganz. Andere Bakterien, wie die Streptokokken, die Cholera- und Typhusbazillen, verfallen in avirulenten Zustände auch ohne Serum der Freßtätigkeit der Leukozyten, während die virulenten Rassen dieser Bakterienarten entweder ausschließlich in Gegenwart von Immuns Serum (Streptokokken) oder doch wenigstens in stark erhöhtem Maße (Cholera- und Typhusbazillen) phagozytiert werden. Von großer Bedeutung ist die Tatsache, daß abgetötete Bakterien sich ebenso verhalten, daß also die virulenten auch nach der Sterilisierung nur in Gegenwart von Immuns Serum gefressen werden. Die Spontanphagozytose ist stets bei allen Versuchen mit Bakteriotropinen und Opsoninen als wichtigste Fehlerquelle in Rechnung zu setzen.

Bakteriotropine.

Die Bakteriotropine sind relativ thermostabil und vertragen ein Erhitzen auf 62—63° $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunden. Im Serum sind sie bei Karbolzusatz mehrere Jahre haltbar. Sie müssen aber, da das Sonnenlicht sie schädlich beeinflußt, im Dunkeln aufbewahrt werden. Sie üben, und das ist für sie charakteristisch, auch ohne Mitwirkung von Komplement ihre Phagozytose befördernde Wirkung aus. Es empfiehlt sich sogar, die auf Bakteriotropingehalt zu prüfenden Sera vorher durch halbstündiges Erwärmen auf 56° zu inaktivieren. Bei diesen Versuchen ist folgende Methode anzuwenden:

Die Art der Leukozyten ist in weiten Grenzen gleichgültig; es ist keinesfalls notwendig, sie derselben Tierespezies zu entnehmen, von der das Immuns Serum herührt. Die Leukozyten von Mensch, Ziege, Hund, Nagetieren, Vögeln sind gut verwendbar, sogar die Leukozyten tiefstehender Tierarten, Mollusken, Würmern, Arthropoden, zeigen sich geeignet. In der Regel aber werden die Leukozyten vom Kaninchen oder besser noch vom Meerschweinchen gewonnen. Durch Einspritzung steriler Bouillon oder Aleuronataufschwemmung erzeugt man in der Bauchhöhle ein leukozytenreiches Exsudat. Die im Exsudat enthaltenen Zellen werden dann durch

Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung von der Exsudatflüssigkeit befreit und durch Zentrifugieren abgeschieden. Es ist dabei zu beachten, daß zu langdauerndes und starkes Zentrifugieren die Lebensfähigkeit der Freßzellen erheblich schädigt. Am besten ist es, für jeden Versuch frisch gewonnene Leukozyten zu benutzen. Eine mehrstündige Konservierung der Leukozytenaufschwemmungen ist bei der Temperatur des Eisschranks statthaft, doch muß man sich in jedem Falle durch die mikroskopische Untersuchung von der Beweglichkeit der konservierten Zellen überzeugen. Von dem Immuneserum werden fallende Verdünnungen hergestellt, ferner Emulsionen der spezifischen Bakterien, wobei darauf zu achten ist, daß diese Aufschwemmungen weder zu dünn, noch zu dicht sind. 1—2 Ösen Kultur pro Kubikzentimeter physiologischer Kochsalzlösung dürften in der Regel am zweckmäßigsten sein. Es wird nun jedesmal 0,1 ccm der Serumverdünnung mit einem Tropfen Bakterien- und zwei Tropfen Leukozytenaufschwemmung gemischt. Nach $1\frac{1}{2}$ —2stündiger Bebrütung werden dann Ausstriche gemacht, fixiert und gefärbt. Die erhaltenen Resultate sind nur untereinander vergleichbar, wenn sie mit ein und derselben Leukozytenaufschwemmung gewonnen worden sind. Es empfiehlt sich auch, gleichzeitig zur Kontrolle Versuche mit einem Standard-Serum anzustellen. Weitere Kontrollen müssen mit Kochsalzlösung allein und mit entsprechenden Verdünnungen normalen inaktivierten Serums vorgenommen werden. Unter dem bakteriotropen Titer eines Immuneserums versteht man diejenige unterste Serumverdünnung, bei der noch ein ausgesprochener, die Phagozytose befördernder Einfluß gegenüber den Kontrollen hervortritt.

Die unter dem Einfluß der Bakteriotropine von Leukozyten aufgenommenen Bakterien verfallen in der Regel einer intrazellulären Zerstörung. Wenigstens gilt dies für die Cholera-, Typhus-, Paratyphus- und Ruhrbakterien, dagegen werden Staphylokokken und Tuberkelbazillen nicht geschädigt. Nach Inmann und Levaditi werden die Tropine anscheinend in der Milz erzeugt. Eine wichtige Frage ist, ob es sich hier um eine neue Gruppe von Immunsubstanzen handelt oder ob sie mit schon vorher bekannten spezifischen Serumstoffen identisch sind. Nach R. Pfeiffer würden die Bakteriotropine mit den bakteriolytischen Ambozeptoren zusammenfallen. Nicht alle Bakterienarten sind so empfindlich gegenüber den lytischen Fermenten wie die Choleravibrionen, die in wenigen Minuten der Auflösung verfallen. Die Annahme liegt nahe, daß bei denjenigen Arten, bei welchen sich der bakteriolytische Prozeß in die Länge zieht, bei denen also die Leukozyten Zeit haben, sich anzusammeln, die Phagozytose als ein sekundäres Phänomen sich einstellt. Wir sehen dann die Bakterien vorwiegend in Leukozyten zugrunde gehen, trotzdem ist nicht die Aufnahme in den Körper der Phagozyten das wesentliche, sondern die vorherige Imprägnation mit den spezifischen Fermenten, die auch im Protoplasma der Freßzellen ihre Tätigkeit bis zum vollkommenen Abbau der Bakteriensubstanz fortsetzen. Wahrscheinlich lassen schon frühzeitig die beladenen Bakterien trotz Fortdauer ihrer Lebenstätigkeit kleine Mengen der spezifischen Leibessubstanz in ihre Umgebung diffundieren und durch die so entstehende positive Chemotaxis locken sie die Freßzellen an und reizen sie zur Phagozytose. Gegen diese Auffassung hat Neufeld eingewendet: 1. Gewisse Sera, vor allen Dingen Streptokokken-, Pneumokokken-, Paratyphussera wirken nur tropisch, führen also auch bei Komplementgegenwart nicht zur extrazellulären Lyse, 2. zytotrope und lytische Wirkungen gehen nicht immer parallel bei denjenigen Seris, welche beide Fähigkeiten besitzen. Solche Differenzen lassen sich besonders bei hämolytischen Seris feststellen. Es gelinge hier durch Absorption oder durch Erhitzen auf 70° die hämolytische Komponente zu entfernen, während die hämotrope Wirkung erhalten bleibt. Diesen Einwürfen gegenüber

muß betont werden, daß es ein methodischer Fehler ist, aus Reagenzglasversuchen, auf welche Neufeld sich ganz wesentlich stützt, in betreff der im Tierkörper sich abspielenden Prozesse zu weitgehende Schlüsse ziehen zu wollen. So erzeugt das im Reagenzglas tatsächlich wesentlich bakteriotropisch wirkende Paratyphusserum im Tierkörper leicht zu konstatierende intensive Bakteriolyse. Ähnlich liegen die Dinge für das Pestserum. Eine genaue quantitative Bestimmung des bakteriotropischen Titors hat ferner mit Schwierigkeiten und mannigfachen Fehlerquellen zu kämpfen. Zahlenmäßige Vergleichen der lytischen und tropischen Serumwerte sind daher mit großer Reserve zu betrachten. Allerdings hat Neufeld insofern recht, als die Phagozytose befördernde Serumwirkung auch ohne jede Spur freien Komplements zustande kommt. Auch wird man ihm beistimmen dürfen, wenn er die Gegenwart des Komplements im Protoplasma der Leukozyten bestreitet. Die hieraus resultierenden Schwierigkeiten lösen sich aber durch die Annahme Deans, daß der Ambozeptor allein in größeren Mengen Phagozytose befördernd wirkt, was mit der Fermentnatur des Ambozeptors, die R. Pfeiffer vertritt, sich gut vereinbaren läßt. Wenn man die Identität der tropischen und lytischen Serumstoffe leugnet, ist es sehr schwer, sich eine Vorstellung davon zu machen, auf welche Art die Immunstoffe die Bakterien so verändern können, daß sie nunmehr von Leukozyten begierig gefressen werden. Neufeld nahm ursprünglich an, daß die mit Tropin beladenen Bakterien Leukozyten anlockende Schmeckstoffe absondern, eine völlig in der Luft stehende Hypothese, wofern die Diffusion allmählich in Lösung übergehender Bakterienproteine, wie sie R. Pfeiffer als Folge der beginnenden lytischen Beeinflussung der Bakterien voraussetzt, geeignet wird. Es ist auch daran gedacht worden, daß die Bakteriotropine durch Paralyse der aggressiven Wirkungen der Bakterien sich betätigen, in Wirklichkeit also Antiaggressine wären. Es würde dann die Tropinimmunität mit der Antiaggressinimmunität Bails zusammenfallen. Dagegen aber läßt sich anführen, daß auch abgetötete virulente Bazillen, bei denen jede aktive aggressive Wirkung fehlen muß, nur bei Immunsersumzusatz phagozytiert werden. In Gemischen aggressiv wirkender und avirulenter Bakterien werden die letzteren trotz der Gegenwart der ersteren gefressen, was unmöglich wäre, wenn die Leukozyten durch die schädigende Wirkung des Aggressins gelähmt oder getötet würden. Rote Blutkörperchen werden wie virulente Bakterien nur in Gegenwart von Immunsersum phagozytiert und doch wird niemand daran denken, daß sie durch Produktion von Aggressinen die Leukozyten abwehren. Ein Verlegenheitsausweg ist es ferner, wenn als Ursache der durch Immunsersum bedingten Phagozytose rein chemisch-physikalische Erklärungsgründe wie Veränderungen der Oberflächenspannung, angenommen werden. Es ist sicher nicht statthaft, vitale Phänomene für so grob materiell bedingt aufzufassen.

Schwer verständlich, wenn die R. Pfeiffersche Hypothese zurückgewiesen wird, sind die Auflösungsprozesse, welche die gefressenen Bakterien im Leukozytenprotoplasma erleiden. Es ist vielfach versucht worden, den Leukozyten durch mehr oder weniger schonende Eingriffe Stoffe zu entziehen, welche bakterizide und zytozide Wirkungen besitzen, und in der Tat ist es gelungen, derartige Substanzen nachzuweisen. Hierher gehören die Endolysine Petterssons, ferner

Stoffe, die im Metschnikoffschen Laboratorium aus durch Gefrieren und Auftauen abgetöteten und nachher mazerierten Leukozyten gewonnen wurden. Auffällig ist, daß die den Mikrophagen entstammenden Stoffe angeblich nur auf Bakterien wirken, dagegen nicht auf Blutkörperchen, Trypanosomen, Spirochäten, während die den Makrophagen entstammenden nur Blutkörperchen und Protozoen abtöten. Bei genauerer Untersuchung erwiesen sich die wirksamen Bestandteile der Makrophagen als Seifen und Fettsäuren. Alle diese bakteriziden und zytoziden Leukozytensubstanzen sind mehr oder weniger thermostabil und unterscheiden sich dadurch sofort von dem Komplement. Auch das ist als wesentlicher Unterschied zu betrachten, daß für ihre zerstörende Wirkung eine vorherige Sensibilisierung der Bakterienzellen nicht erforderlich ist. Aber, und das ist der springende Punkt, es fehlen die zwingenden Beweise dafür, daß die hier in Betracht kommenden Substanzen tatsächlich als solche in der lebenden Zelle vorhanden und wirksam sind. Der Einwand, sie seien erst durch die eingreifende Art der Extraktion artifiziell gebildet, liegt recht nahe.

Opsonine.

Unter Opsoninen versteht man von Leishman und Wright zuerst näher studierte Stoffe des normalen Serums, welche eine spezifisch Phagozytose befördernde Wirkung zeigen. Diese Opsonine sind, zum Unterschied von den Bakteriotropinen, komplexer Natur, sie werden durch Inaktivierung des Serums bei 56° zerstört und können andererseits durch Zufügung frischen komplementhaltigen Serums reaktiviert werden. Auch durch einfaches Aufbewahren des opsonisch wirksamen Serums wird dasselbe in ähnlicher Weise unwirksam wie komplementhaltiges Serum. Alle Methoden, durch welche das Komplement adsorbiert oder zerstört wird, schädigen auch den opsonischen Effekt. Das alles spricht dafür, daß das Opsonin sich aus einer relativ thermostabilen Komponente, die dem bakteriolytischen Ambozeptor analog ist, und aus Komplement zusammensetzt. Die Frage, ob die Opsonine besondere Substanzen sind oder ob die thermostabile Komponente mit den Bakteriotropinen resp. dem bakteriolytischen Immunkörper identisch ist, ist zurzeit noch eine offene.

Die von Wright ingenüös ausgebildete Methode soll nunmehr in kurzen Zügen beschrieben werden. Wright verwendet nicht isolierte weiße Blutkörperchen, sondern ein Gemisch von roten und weißen Blutzellen, das er in folgender Weise herstellt. Aus der gereinigten Fingerbeere werden durch Einstich einige Tropfen Menschenblutes entnommen und, um Gerinnung zu verhüten, mit der gleichen Menge einer 0,5—1%igen Natriumzitratlösung in physiologischer Kochsalzlösung vermischt und zentrifugiert. Das überstehende Serum wird abgossen, der Bodensatz mit Kochsalzlösung gewaschen, nochmals zentrifugiert und schließlich mit physiologischer Lösung auf das ursprüngliche Volumen aufgefüllt. Man erhält so die Blutzellen serumfrei und unbeschädigt. In einer Kapillarpipette wird ein Tröpfchen des auf seine opsonische Wirkung zu prüfenden Patientenserums mit dem gleichen Volumen der Blutkörperchenemulsion und der Bakterienaufschwemmung gemischt, dann $\frac{1}{4}$ Stunde bei 37° gehalten und nun auf den Objektträger ausgebreitet, zu dünnen Präparaten ausgezogen, fixiert und gefärbt. 100—200 Leukozyten werden durchmustert, die von ihnen gefressenen Bakterien gezählt und so die durchschnittliche Anzahl der Bakterien pro Phagozyt ermittelt. Zum Vergleich werden gleichzeitig entsprechende Versuche mit normalem menschlichem Mischserum (um individuelle Differenzen auszuschließen) angestellt. Das Verhältnis der phagozytischen Zahlen im Patienten- und im Normalserum wird als phagozytischer Index bezeichnet.

Obwohl die hier geschilderte Methode Wrights außerordentlich fein ausgearbeitet ist, so gibt sie doch selbst in den Händen geübter Untersucher schwankende Resultate, die die Beurteilung des phagozytischen Index im Sinne Wrights sehr erschweren. Gerade bei denjenigen Erkrankungen, für welche Wright seine opsonisch kontrollierte Vakzinationsmethode als besonders wichtig betrachtet, bei Tuberkulose und Staphylokokkenaffektionen, sind sehr erhebliche Schwankungen des Index individueller Art, die nicht mit den Krankheitsprozessen direkt in Verbindung zu bringen sind, beobachtet worden. Es ist auch zu berücksichtigen, daß bei der komplexen Natur des Opsonins Veränderungen des Index sowohl durch Schwankungen im Immunkörpergehalt als auch in der Komplementmenge bedingt sein können. Die Bestimmung des opsonischen Index ist zudem sehr zeitraubend und mühsam. Aus allen diesen Gründen hat die Wrightsche Methode nicht diejenige Bedeutung gewonnen für die Therapie, welche ihr Autor sich davon versprach.

Präzipitine.

Im Jahre 1897 fand R. Kraus, daß bestimmte Immunsera (Cholera-, Typhus-, Pestserum), mit den keimfreien Kulturfiltraten der reziproken Bakterien gemischt, zur Entstehung von Niederschlägen Veranlassung gaben. Es fand sich sofort die weitere wichtige Tatsache, daß diese Niederschlagsbildung spezifischer Natur war. Eine Mischung von Choleraserum beispielsweise mit Pest- oder Typhusfiltrat blieb klar, während die Mischung mit Cholerafiltrat in ausgesprochenem Maße sich trübte und vice versa. Die hier in Funktion tretenden Serumsbstanzen wurden als Präzipitine bezeichnet. Im Jahre 1899 entdeckten Tschistowitsch und Bordet, daß es sich hier um ein allgemeineres Gesetz der Immunität handelt. Sie immunisierten Kaninchen mit Pferde- resp. Aalserum und sahen, daß die so hergestellten Antipferde- resp. Antiaalsera vollkommen klare Verdünnungen des Aal- resp. Pferdeserums unter Bildung eines Präzipitats trübten. Bei weiterer Verfolgung dieses Phänomens stellte es sich heraus, daß so gut wie alle dem Tier- und auch dem Pflanzenreich entstammenden Eiweißarten analoge spezifische präzipitierende Immunsubstanzen im Tierkörper erzeugen. Serum, normale und pathologische Exsudate und Transsudate, Milch, Organextrakte der verschiedensten Art, sogar chemisch rein dargestellte kristallisierte Eiweißkörper zeigen derartige antigene Eigenschaften.

Bei der Bildung der spezifischen Präzipitate beteiligen sich ganz ähnlich wie bei der Agglutination, mit der dieser Vorgang weitgehende Analogien aufweist, zwei aufeinander reagierende Substanzen, das im Tierkörper unter dem Einfluß der injizierten Eiweißstoffe entstehende spezifische Reaktionsprodukt, welches wir Präzipitin nennen, und das darauf spezifisch eingestellte Eiweiß, das wir als präzipitable resp. präzipitogene Substanz bezeichnen. Zunächst kommt die Bindung dieser beiden Komponenten zustande. Die Präzipitation selbst ist ein sekundärer Vorgang, der genau wie die Agglutination die Gegenwart elektrisch geladener Ionen, wie sie beispielsweise in Lösungen der Neutralsalze enthalten sind, erfordert. Dem Präzipitin schreiben wir eine zusammengesetzte Struktur zu. Es besteht aus einer haptophoren und einer fällenden Gruppe, die relativ labiler Natur ist und bei deren Verlust das Präzipitin sich zu einem Präzipitinoid umwandelt.

Die Annahme der letzteren ist notwendig für die Erklärung von Hemmungszonen, wie sie ja auch bei der Agglutination beobachtet worden sind. Es ist noch zweifelhaft, ob das Präzipitat, wofür vieles spricht, wesentlich oder fast ausschließlich von dem präzipitierenden Serum herrührt, oder ob auch das Präzipitinogen an der Niederschlagsbildung teil nimmt.

Die Präzipitine entstehen im Organismus der mit Präzipitinogen immunisierten Tiere; jedoch sind für diesen Zweck nicht alle Tierarten gleich geeignet. Die besten präzipitierenden Sera liefern nach Uhlenhuth Kaninchen, aber auch hier zeigen sich erhebliche individuelle Schwankungen. Es empfiehlt sich daher, stets eine größere Zahl von Kaninchen zu immunisieren und dasjenige Serum auszuwählen, welches schließlich den höchsten Präzipitingehalt aufweist. Die präzipitinogene Substanz muß parenteral vom subkutanen Gewebe oder auch intravenös injiziert werden. Vom Magen- und Darmkanal aus gelingt die Erzeugung präzipitierender Immunsere nur ausnahmsweise nach Verfütterung enorm großer Präzipitinogenmengen. Über die Bildungsstätte der Präzipitine im Organismus ist noch keine Einigkeit erzielt worden. Es scheinen die Endothelien der Blutgefäße dabei beteiligt zu sein, vielleicht auch die Leukozyten und leukozytenhaltige Organe. Ihrer chemischen Natur nach fallen die Präzipitine wie die meisten anderen Immunkörper mit dem Globulinanteil des Blutes aus (Euglobuline). Eine Beteiligung des Komplements bei der Präzipitation hat sich nicht erweisen lassen. Die Präzipitine sind in geringem Maße wärmebeständig, schon zwischen 50—60° werden sie durch Verlust der funktionellen Gruppe modifiziert und in Präzipitinoide umgewandelt.

Methode der Auswertung präzipitierender Sera.

Da jede Trübung der zur Präzipitation nötigen Komponenten die eigentliche Reaktion verdecken würde, ist es notwendig, die präzipitierenden Sera und die Präzipitogene völlig klar zu gewinnen. Aus diesem Grunde läßt man die immunisierten Tiere vor der Entblutung 24 Stunden ohne feste Nahrung, um die chylöse Beschaffenheit des Serums zu vermeiden. Gelingt es auch durch starkes Zentrifugieren nicht, etwaige trotzdem vorhandene Trübungen zu entfernen, so bleibt nur Filtration der Sera übrig, die aber leicht zu einem Verlust an wirksamen Substanzen führt.

Als Präzipitinogen benutzt man für den Nachweis der Bakterienpräzipitine entweder Extrakte aus den Bakterienleibern oder einfacher Filtrate älterer Bouillonkulturen, in denen Bakterieneiweiß infolge autolytischen Zerfalles der absterbenden Bakterien in erheblichem Maße gelöst sich vorfindet. Zur Herstellung von Extrakten der Bakterien werden Agarkulturen unter sehr hohem hydraulischem Druck nach der Methode B u c h n e r s ausgepreßt oder es werden getrocknete Agarkulturen in schwach alkalischer Bouillon ausgelaugt. Da bei Infektionskrankheiten immer neben dem fortschreitenden Wachstum der Krankheitserreger auch im ausgedehnten Maße Zerstörung und Resorption derselben statthat, so werden Blut und Organe im Laufe der Krankheit und postmortal ebenfalls die präzipitinogene Substanz enthalten müssen. Darauf beruht die Möglichkeit, mit Hilfe der spezifischen Präzipitine bei bestimmten Infektionen zu diagnostisch verwertbaren Resultaten zu gelangen, wofür weiterhin Beispiele angeführt werden. In einfacher Weise lassen sich Lösungen der tierischen und pflanzlichen Eiweißstoffe herstellen. In allen Fällen aber ist für vollständige Klarheit dieser Präzipitinogenlösungen eventuell durch Filtration Sorge zu tragen. Die in speziellen Fällen erforderlichen besonderen Methoden zur Gewinnung von Präzipitinogen werden weiterhin besprochen werden. Die Auswertung der präzipitierenden Sera erfolgt am besten nach U h l e n h u t h s

Vorschlag durch Mischung konstanter Mengen des präzipitierenden Serums mit abgestuften Quantitäten des Antigens. Man benutzt enge Glasröhren, deren geschlossenes Ende trichterförmig sich zuspitzt. In diese gießt man je 1 ccm der Verdünnungen des Präzipitinogens (1:10, 1:100, 1:1000, 1:10 000, 1:100 000) und setzt dann je 0,1 ccm des präzipitierenden Serums hinzu. Bei wirksamen Präzipitinen tritt in den Röhren mit den stärkeren Konzentrationen fast momentan eine Trübung ein, die sich allmählich zusammenflockt und in Gestalt einer weißlichen Niederschlagsmasse zu Boden sinkt. In sehr stark verdünnten Präzipitinogenlösungen erfordert das Auftreten der Trübung etwas längere Zeit. Man stellt die Mischung etwa 1 Stunde in den Brutschrank und bezeichnet als Titer des Serums die stärkste Antigenverdünnung, bei der unter diesen Bedingungen eine noch deutliche Trübung zur Ausbildung kommt. Eine zweite Methode rührt von Askoli her. Man füllt 6—10 Tropfen unverdünnten Immuserums in $\frac{1}{2}$ cm breite Glasröhren und läßt das Antigen vorsichtig in das fast horizontal gehaltene Röhren so hinabfließen, daß eine scharfe Trennungsfäche zwischen Antigen und Immuserum entsteht. An der Berührungsstelle bildet sich eine grauweiße Scheibe oder, wo die Reaktion schwach ausfällt, ein mehr oder weniger zarter trüber Ring aus. Diese Scheiben- oder Ringprobe ist in bezug auf die Empfindlichkeit der Mischungsmethode überlegen.

Die so ausgesprochene Spezifität der Präzipitation hat ihr eine große praktische Bedeutung verliehen und sie zu einer Methode werden lassen, die für forensische Zwecke unentbehrlich ist. Allerdings muß an dieser Stelle hervorgehoben werden, daß die Spezifität keine ganz absolute ist, sondern gesetzmäßige Ausnahmen zeigt, eine Art Übergreifen der Wirkung auf nahe verwandte Eiweißarten. Wie Nuttall bewiesen hat, ist es möglich, durch das Studium dieser Nebenpräzipitation wichtige Fingerzeige für den Grad der bestehenden Blutsverwandtschaft zu erhalten. So fällt das Menschenpräzipitin in fast gleichem Maße das Eiweiß der anthropoiden Affen, dagegen nur in geringem Grade das Eiweiß der anderen altweltlichen Affen, so gut wie gar nicht das der neuweltlichen Affenarten. Das Antihammelserum präzipitiert sehr stark auch das Ziegen Serum; Antihühner Serum gibt Niederschläge mit dem Blute verschiedener Vogelarten.

Eine Trennung der verschiedenen Eiweißstoffe desselben Organismus auf immunisatorischem Wege mit Hilfe der Präzipitine ist nicht möglich. So fallen Sera, die durch Vorbehandlung mit Milch gewonnen wurden, auch das Blutserum der betreffenden Tierart. Ebenso wenig gelingt es, die verschiedenen Arten der Globuline zu differenzieren. Nicht einmal das Albumin läßt sich sicher von den Globulinen trennen. Eine Sonderstellung im Tierkörper nimmt das Eiweiß der Linse des Auges ein, das sich nicht art-, sondern organspezifisch verhält. Ein Präzipitin, was durch Vorbehandlung mit Rinderlinsen gewonnen wurde, fällt auch die Linsenextrakte von Menschen und anderen Tierarten. Umgekehrt haben die gewöhnlichen Antieißsera, die mit Serum oder Extrakten anderer Organe hergestellt worden sind, auf die Linsenextrakte keine Wirkung; eine ähnliche Sonderstellung kommt nach neueren Untersuchungen auch den Geschlechtszellen zu. Erwähnenswert ist auch die Entdeckung von Obermeier und Pick, daß Eiweiß, in welches eine Jod-, Nitro- oder Diazogruppe eingeführt wird, seiner Artspezifität beraubt wird. Ein damit hergestelltes Antiserum reagiert in gleicher Weise auf jedes in dieser Weise veränderte Eiweiß, gleichgültig von welcher Tierspezies dasselbe ursprünglich stammt. Wichtig ist dabei, daß sonst die präzipitinogene Substanz ihre Spezifität selbst nach tiefgehender tryptischer Spaltung nicht verliert.

Forensisch bedeutsam ist die Unterscheidung menschlichen und tierischen Blutes, die Spezifizierung der verschiedenen Fleischsorten und

Feststellung der Spermanatur verdächtiger Flecke nach Uhlenhuth. Blutflecke können monatelang getrocknet sein. Auch wochenlange Fäulnis des Blutes zerstört nicht die Reaktionsfähigkeit des darin enthaltenen Präzipitinogens. Man schabt die verdächtigen Flecke vorsichtig ab, mazeriert sie in physiologischer Lösung oder 0,1%iger Sodalösung 1 Stunde oder länger, eventuell über Nacht im Eisschrank. Die trüben Extrakte werden durch gehärtete Papierfilter oder auch durch Liliput-Berkefeldkerzen völlig klar filtriert und dann mit möglichst hochwertigem und genau austitriertem präzipitierenden Serum vermischt. Tritt beim Zusammenbringen des zu prüfenden Extraktes mit Antimenschenserum eine sofortige deutliche Trübung ein, so rühren die fraglichen Flecke von Menschenblut her. In ähnlicher Weise kann man Extrakte aus Fleisch- und Wurstwaren herstellen und durch ihr Verhalten gegenüber den verschiedenen Antiseris ermitteln, ob z. B. zu betrügerischen Zwecken Pferdefleisch beigemischt ist. Allerdings hat auch diese so überaus empfindliche Probe ihre Grenzen. Die gewöhnlichen Präzipitinsera reagieren nicht auf gekochtes oder heiß geräuchertes Fleisch. Ebensowenig glückte es Uhlenhuth, mit Extrakten, die aus der Substanz mehrere tausend Jahre alter menschlicher Mumien hergestellt wurden, noch eine Präzipitinreaktion auf Menscheneiweiß zu erhalten.

Von anerkannter Bedeutung ist die Präzipitationsmethode geworden für die Diagnostik des Milzbrandes, des Schweinerotlaufs, des Rotzes und der Zerebrospinalmeningitis, während ähnliche Versuche bei Typhus, Paratyphus, Tuberkulose, erfolglos blieben. Am besten durchgearbeitet ist die Präzipitationsdiagnose des Milzbrandes nach Askoli. Dazu erforderlich ist ein hochwertiges Milzbrandserum, welches klar filtrierte Extrakte von Milzbrandorganen sofort trübt, was besonders bei der Schichtprobe sehr deutlich in die Erscheinung tritt. Natürlich sind Kontrollproben mit Normalserum anzustellen, die wenigstens im Laufe der ersten Viertelstunde vollkommen klar bleiben müssen. Während ursprünglich die Gewinnung geeigneter Organextrakte nur in größeren Laboratorien möglich war, ist nunmehr die ganze Reaktion wesentlich vereinfacht worden. Askoli benutzt die Eigenschaft des Milzbrandpräzipitinogens, der Kochhitze Widerstand zu leisten. Er macht Aufschwemmungen von der Milzpulpa des milzbrandverdächtigen Tieres in dem 5—10fachen Volumen physiologischer Kochsalzlösung, kocht einige Minuten, filtriert durch Papier oder Asbest und stellt mit dem klaren Filtrat die Schichtprobe an (Thermo-Präzipitation). Der Vorteil dieser Methode ist, daß auch bei ganz verfaulten Organen, wo der mikroskopische und kulturelle Nachweis der Milzbrandbakterien versagt, noch einwandfreie Diagnosen möglich sind.

Komplementbindung.

A. Spezifische Komplementbindung.

Bei dem Kapitel Bakteriolyse und Hämolyse ist gezeigt worden, daß zum Zustandekommen der Lösung der Erythrozyten und der Bakterien ein Zusammenwirken von Ambozeptor und Komplement notwendig ist, wobei zunächst der Ambozeptor an die Zelle gebunden wird und nun erst das Komplement mit Hilfe seiner komplementophilen Gruppe verankert. Es wurde schon hervorgehoben, daß das

gesamte Komplement, wofern nur entsprechende Mengen von Bakterien oder Erythrozyten mit den zugehörigen Ambozeptoren vorhanden sind, gebunden wird, wobei noch zweifelhaft ist, ob wir diese Tatsache nach Bordet durch die Einheitlichkeit des Komplements erklären oder sie, wenn wir bei der Ehrlich'schen Auffassung der Vielheit der Komplemente verharren, auf den Polyzeptorcharakter des Immunkörpers zurückführen sollen. Davon, daß in der Tat alles Komplement gebunden ist, können wir uns auf einfache Art und Weise überzeugen. Wir setzen nachträglich noch eine gewisse Menge von gewaschenen roten Blutkörperchen hinzu, welche mit spezifischen hämolytischen Ambozeptoren sensibilisiert sind. Ist noch freies Komplement vorhanden, so werden die roten Blutkörperchen gelöst, die Flüssigkeit wird lackfarben. Im anderen Falle bleiben die roten Blutkörperchen unverändert und sinken als feiner roter Staub zu Boden, während die überstehende Flüssigkeit freibleibt von gelöstem Hämoglobin. Den hier skizzierten Vorgang, bei dem Komplement durch sensibilisierte Zellen gebunden wird und dadurch dem Nachweis durch zugesetzte beladene rote Blutkörperchen sich entzieht, bezeichnen wir nach Bordet und Gengou als Methode der Komplementfixation oder als **Komplementbindungsversuch**. Bordet und Gengou hatten schon die weite Anwendungsfähigkeit dieser Methode zum Nachweis von nach dem Schema des Ambozeptors gebauten Immunkörpern erkannt und auch die Spezifität dieses Vorganges gebührend berücksichtigt. Sie hatten infolgedessen auch schon die Möglichkeit betont, daß mit Hilfe der Komplementfixation eine Serodiagnostik des Typhus möglich ist, sogar nicht selten schon in einem so frühen Zeitpunkt, in dem die Widalsche Reaktion sich noch negativ verhält. Sie bewiesen ferner, daß auch die durch Injektion von Eiweiß aller Art erzeugten Antisera komplementbindende Antieißambozeptoren enthalten. Trotzdem blieb ihre Methode jahrelang unbeachtet, bis Moreschi die Komplementbindung bei der Reaktion von Antieißseren mit ihren zugehörigen Antigenen gewissermaßen von neuem entdeckte und zugleich darauf aufmerksam machte, wie überaus empfindlich die ganze Methode ist, und daß sie gestattet, in spezifischer Weise noch Eiweißspuren nachzuweisen, welche der Präzipitation nach Uhlenhuth nicht mehr zugänglich sind. Für den forensischen Gebrauch hat jedoch die Komplementfixation die Präzipitation nicht zu verdrängen vermocht, hauptsächlich weil gerade die enorme Empfindlichkeit der Reaktion zu Täuschungen mannigfacher Art und dadurch bedingten Fehldiagnosen Veranlassung gab. Andererseits legte die Empfindlichkeit der Methode den Gedanken nahe, zu versuchen, mit ihrer Hilfe auch die spezifischen Bakterieneißstoffe in den Körpersäften der Infizierten nachzuweisen. Doch sind auf diesem Gebiete bisher praktische Erfolge trotz aller darauf verwendeter Mühewaltung ausgeblieben. Ebensovienig ist es gelungen, das Verfahren von Bordet-Gengou zur Titrierung von Immunseris auf ihren Gehalt an bakteriolytischen Immunstoffen zu verwenden, da sich sehr weitgehende Inkongruenzen zwischen der Höhe der komplementbindenden Eigenschaft der Sera und ihres im Tier- oder Plattenversuch festgestellten bakteriziden Titers ergeben haben, gleichgültig ob als Antigene die Vollbakterien oder nach Wassermann Bakterienextrakte, sogenannte künstliche Aggressine, Verwendung finden. Schon Moreschi hatte für

das Typhusimmunserum die Unbenutzbarkeit der Methode überzeugend nachgewiesen. Scheller und Mijaji haben für das Choleraserum gezeigt, daß beim Entstehen und Abklingen der aktiven Immunisierung von einem Parallelismus der komplementbindenden und der vibriolytischen Immunstoffe nicht die Rede ist, und daß auch bakteriolytisch sehr wirksame Normalsera von Ziege und Pferd der komplementbindenden Eigenschaften ganz entbehren können. Es ist infolgedessen noch ganz ungewiß, welcher Art die Körper sind, die das Bordet-Gengousche Phänomen bedingen, zumal auch die ursprüngliche Auffassung von Moreschi, wonach die Präzipitine bei der Erzeugung des spezifischen Präzipitats das Komplement mechanisch zu Boden reißen und dadurch unwirksam machen, sich als nicht voll begründet erwiesen hat. Zuverlässige Titerbestimmungen bei Seris, bei denen direkte Messungsmethoden durch das Fehlen für die Erreger empfindlicher Tiere undurchführbar sind, wie beim Meningokokkenserum, wird auch die Bordet-Gengousche Methode nicht zu leisten vermögen. Des weiteren ist hier zu betonen, daß die Spezifität der Komplementbindung keine vollkommene ist, vielfach sogar nach dieser Hinsicht den anderen serodiagnostischen Methoden nachsteht. Also auch für die Differentialdiagnose der Bakterienarten ist die Bordet-Gengousche Reaktion nur mit Reserve verwendbar.

Eine Erwähnung verdient eine sehr interessante Beobachtung von Neißer und Wechsberg. Bei ihren bakteriziden Plattenversuchen sahen die letztgenannten Autoren, daß ein durch Immunisierung von Kaninchen mit *Vibrio Metschnikoff* gewonnenes inaktiviertes Immunserum, welches bei Zusatz von normalem Kaninchen serum als Komplement in mittleren Verdünnungen von etwa 1:100 bis 1:500 den *Vibrio Metschnikowi* intensiv abtötete, nicht allein bei stärkeren Verdünnungen, was ja selbstverständlich ist, wirkungslos war, sondern auch ganz unerwarteterweise unverdünnt oder in Verdünnungen von 1:4 bis 1:10 der bakteriziden Wirkungen auf die Vibrionen entbehrte. Neißer und Wechsberg vertraten die Auffassung, daß die im unverdünnten Serum in großer Menge vorhandenen freien spezifischen Ambozeptoren das Komplement an sich binden und dadurch von den sensibilisierten Vibrionen fern hielten; sie sprachen daher von **Komplementablenkung**. Ihrer Erklärung haftete sehr viel Widerspruchsvolles an. Die Annahme liegt wohl näher, daß in dem von ihnen benutzten Immunserum neben den hauptsächlich vertretenen vibriolytischen Ambozeptoren in geringerer Menge noch andere komplementbindende Immunstoffe vorhanden waren, deren Avidität für das Komplement größer ist und die infolgedessen in dem unverdünnten oder schwach verdünnten Serum alles vorhandene Komplement für sich mit Beschlag belegten, während in stärkeren Verdünnungen des Serums auch noch Komplement für die Bakteriolyse übrig blieb.

Die bisher geschilderten Tatsachen sind sämtlich in Reagenzglasversuchen mit beschränkten Mengen des Komplements festgestellt worden. Es gelingt aber auch, die so außerordentlich viel größeren Komplementmengen, wie sie sich im Bauchfelle des Meerschweinchens vorfinden, durch eine entsprechend gewählte Versuchsanordnung zu fixieren, wie dies zuerst von R. Pfeiffer und Moreschi gezeigt wurde. Beide Autoren injizierten zunächst ein durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Menschenserum hergestelltes Antiserum, dem sie die durch Vor-

versuche ermittelte optimale Menge des Antigens hinzufügten, und sahen in der so präparierten Bauchhöhle beim Nachinjizieren sensibilisierter Choleravibrionen die Granulabildung und mit ihr die Bakteriolyse ausbleiben. Die Versuchstiere erlagen der Infektion trotz der Gegenwart des Immunserums, weil eben die vom Tierkörper zu liefernde zweite Komponente des Prozesses, das Komplement, fehlte oder in ungenügender Menge vorhanden war infolge der artifiziell hervorgerufenen Komplementfixation.

B. Unspezifische Komplementbindung.

Das Komplement als wahrscheinlich fermentartiger Körper kann auch in aspezifischer Weise durch Adsorptionswirkung an mannigfache Stoffe, die mit dem Serum in Beziehung gesetzt werden, gebunden und dadurch unwirksam gemacht werden. So vermochte v. Dungern durch Schütteln des Serums mit Bakterienemulsion allein, namentlich aber mit Hefezellen, die Komplementwirkung auszuschalten. Wilde erreichte das gleiche Resultat durch Behandlung des komplementhaltigen Serums mit erhitzten Bakterienemulsionen und mit Aleuronat. v. Lingelsheim fand, daß das Kaninchenserum durch Behandlung desselben mit Baumwolle, Hanf, besonders aber Flachs des Typhusalexins sowie der normal darin enthaltenen Hämolyse beraubt werden konnte. Als besonders wirksam nach dieser Hinsicht erwies sich der Schleim des Carrageenmooses. Auf derartige aspezifische Komplementbindung muß bei allen Versuchen mit der Bordet-Gengouschen Methode Rücksicht genommen werden.

Eine solche aspezifische Komplementbindungsmethode hat als serodiagnostisches Mittel für die Syphilis eine sehr große praktische Bedeutung gewonnen und muß daher wenigstens in ihren Grundzügen besprochen werden.

Der ursprüngliche Gedankengang A. v. Wassermanns war, daß im Luetikerserum, ähnlich wie im Serum von Typhuspatienten, Immunambozeptoren anzunehmen seien, die mit dem Antigen, in diesem Falle mit der *Spirochaete pallida* oder deren Extrakten, die Reaktion der Komplementbindung zeigen und sich dadurch verraten müßten. Da damals Reinkulturen der *Spirochaete pallida* nicht existierten, so wählte er als Antigen wässrige Extrakte aus den Lebern von syphilitischen Föten, welche an Spirochäten außerordentlich reich zu sein pflegen und so eine natürliche Reinkultur dieser Organismen darstellen. Mischte er nun das Serum eines Syphilitikers mit derartigem Leberextrakt, fügte frisches Meerschweinchenserum als Komplement hinzu, hielt dann dieses Gemisch einige Zeit im Brutschrank, dann trat tatsächlich die erwartete Fixation des Komplements ein, die sich in der gewohnten Weise durch Ausbleiben der Hämolyse sensibilisierter roter Blutkörperchen zu erkennen gab. Diese Reaktion, welche den Namen ihres Urhebers führt, hat in jahrelanger Erprobung sich durchaus bewährt. Sie ist wohl das beste Mittel, um das Fortbestehen eines latenten syphilitischen Prozesses im Menschenkörper nachzuweisen. Trotzdem sind die Voraussetzungen, unter denen diese Reaktion entdeckt worden ist, falsch. Dies wurde dadurch bewiesen, daß die wässrigen Extrakte der syphilitischen Lebern in vollem Umfange sich durch die viel besser haltbaren alkoholischen Extrakte dieser Organe ersetzen lassen. Ja alkoholische Extrakte gewisser normaler Organe, besonders des Herzmuskels, leisten genau die gleichen Dienste. Da tierische Eiweißkörper in absolutem Alkohol unlöslich sind und da diese allein als Antigen dienen können, so ist bei der Wassermannschen Methode eine richtige Antigen-Immunkörperwirkung als Ursache der Komplementfixation ausgeschlossen. Es handelt sich hier wahrscheinlich um lipidartige Substanzen, die, mit noch unbekanntem, im syphilitischen Serum vorhandenen Reaktionskörpern zusammenwirkend, das Komplement fixieren. Bei dieser Sachlage ist es nicht wunderbar, daß auch bei anderen Krankheitsprozessen das Serum positive Wassermannsche Reaktion geben kann, wie dies besonders für die Lepre und auch den

Scharlach festgestellt wurde. Die praktische Bedeutung der Wassermannschen Syphilisdiagnose wird durch derartige leicht erkennbare Ausnahmefälle nicht beeinträchtigt.

Beschreibung der Wassermannschen Methode. Notwendig ist

1. das Serum des zu behandelnden Patienten, welches vor dem Gebrauch bei 56° inaktiviert werden muß. Zur Kontrolle dient ein entsprechend behandeltes Serum eines manifest luetischen Menschen.

2. Das Antigen wird nach der ursprünglich Wassermannschen Angabe aus der Leber eines syphilitischen Fötus in folgender Weise gewonnen: Die gewogene und fein zerhackte Leber wird pro Gramm der Substanz mit 4 ccm einer 0,5%igen Phenollösung in physiologischer Kochsalzlösung vermischt und 24 Stunden geschüttelt. Man zentrifugiert, gießt die über dem Bodensatz stehende Flüssigkeit vorsichtig ab und hebt sie im Eisschrank, vor Licht geschützt, einige Tage auf, wobei sie sich weiter klärt. Es resultiert eine gelblichbraune opaleszierende Flüssigkeit, die als Antigen benutzt wird.

Oder aber blutfreies Meerschweinchenherz wird in der Reibschale zerrieben, pro Gramm des so erhaltenen Breies werden 5 ccm 95%igen Alkohols zugesetzt, das Gemisch wird mehrere Stunden bei 60° gehalten und dann durch Papier filtriert. Aufbewahren des Filtrats bei Zimmertemperatur.

Brauchbares Antigen muß folgende Bedingungen erfüllen: 0,2 Extrakt muß mit 0,1 sicher luetischen Serums komplette Hemmung zeigen, während 0,2 Extrakt + 0,2 Normal-Menschenserums und 0,4 Extrakt für sich allein die Hämolyse nicht hemmen dürfen.

3. Als Komplement dient frisch gewonnenes Meerschweinchen Serum.

4. Als hämolytisches System werden benutzt: 5%ige Aufschwemmungen gewaschener Erythrozyten vom Hammel, als Ambozeptor vom Kaninchen stammendes genau titriertes Anti-Hammelhämolsin.

Ausführung: 0,2 ccm Antigen werden mit 0,2 ccm des zu prüfenden menschlichen Serums und 0,1 ccm frischen Meerschweinchen Serums gemischt und 1 Stunde im Brutschrank gehalten. Nun erfolgt Zusatz von 1 ccm Hammelblutaufschwemmung + 2 hämolytischer Einheiten. Das Gesamtvolumen wird durch physiologische Kochsalzlösung auf 2,5 ccm gebracht und 2 Stunden bei 37° gehalten. Dann erfolgt die Ablesung.

Unverläßlich sind Kontrollen mit sicher syphilitischem Serum als Indikator für die Brauchbarkeit des Antigens, ferner Kontrollen mit dem Patientenserum + Komplement ohne Antigenzusatz, ferner ist festzustellen mit der doppelten Antigenosis, daß dasselbe nicht schon an und für sich die Hämolyse hemmt.

Anaphylaxie.

v. Behring fand im Jahre 1893, daß Pferde, Schafe und Ziegen bei der Immunisierung mit Diphtherie- und Tetanusgift so überempfindlich werden können, daß sie auf $\frac{1}{100}$ der Dosis letalis für normale Tiere zugrunde gehen, obwohl unter Umständen ihr Serum große Mengen von Antitoxin enthält. Nach Knorr bildet sich auch bei Meerschweinchen durch Einspritzungen sehr kleiner Toxinmengen eine hochgradige Überempfindlichkeit aus, so daß sie auf $\frac{1}{700}$ bis $\frac{1}{800}$ der Dosis letalis minima eingehen, obwohl die Gesamtmenge des ihnen injizierten Toxins nur einen kleinen Bruchteil der bei einmaliger Injektion tödlichen Dosis repräsentiert.

Noch auffälliger ist die Tatsache, daß nach parenteraler Zufuhr von artfremdem Eiweiß die Tiere so verändert werden, daß die nach Ablauf einer Latenzperiode wiederholte Injektion desselben Eiweißes, auch wenn dieses an sich für die betreffende Tierspezies ungiftig ist, nunmehr akute, unter typischen Erscheinungen in wenigen Minuten zum Tode führende Vergiftungssymptome auslöst. Diese Entdeckung verdanken wir Richey, der an Hunden mit den giftigen Mazerationsextrakten von Aktiniententakeln arbeitete. Hatten seine Versuchshunde die einmalige Injektion einer untertödlichen Dosis des Giftes überstanden, so gingen sie, wenn nach etwa 3 Wochen die intravenöse Injektion einer ähnlichen subletalen Dosis wiederholt wurde, unter den sofort eintretenden Er-

scheinungen von Dyspnoe, Diarrhoe und Erbrechen innerhalb der ersten Stunde zugrunde. Wenn in diesen Versuchen immerhin noch an sich giftige Stoffe zur Vorbehandlung benutzt wurden, so arbeitete Arthus mit Pferdeserum, welches für Kaninchen bei jeder Art der Einverleibung auch von der Blutbahn aus so gut wie indifferent ist. Wurde aber das Pferdeserum wiederholt eingespritzt, so entstanden im Falle der subkutanen Injektion 3—4 Wochen nach Beginn der Behandlung ausgedehnte bis zur Nekrose führende lokale Indurationen, während bei intravenöser Einspritzung des Pferdeserums fast momentan Dyspnoe und Krämpfe auftraten, die in 2—4 Minuten den Tod bedingen konnten. Man bezeichnet diese nach der Vorbehandlung mit Eiweiß aller Art sich ausbildende Eiweißüberempfindlichkeit nach Richets Vorgang mit dem etymologisch nicht ganz glücklich gewählten Ausdruck **Anaphylaxie**.

Die Forschungen auf diesem viel bearbeiteten Gebiete wurden wesentlich gefördert durch die Wahl einer für anaphylaktische Vorgänge besonders empfindlichen Tierart, der Meerschweinchen, auf welche Theobald Smith durch das von ihm entdeckte Phänomen die Aufmerksamkeit lenkte. Er sah nämlich, daß Meerschweinchen, die einige Wochen vorher ein Gemenge von Diphtherietoxin und antitoxischem Pferdeserum erhalten und dann sich völlig erholt hatten, durch spätere subkutane Injektion normalen Pferdeserums akut, ja sogar tödlich vergiftet wurden. Einen weiteren grundlegenden Fortschritt bedeutete die Entdeckung, daß in dem Serum der anaphylaktisierten Tiere ein spezifischer Antikörper auftritt, durch welchen die Anaphylaxie sich passiv auf normale Tiere übertragen läßt.

Eine sehr große Reihe von Substanzen können anaphylaktogen wirken, d. h. den Organismus der damit behandelten Tiere spezifisch überempfindlich machen. Immer aber handelt es sich um Substanzen eiweißartigen Charakters, gleichgültig ob sie aus tierischem oder pflanzlichem Material stammen. Auch Bakterieneiweiß kann in derselben Weise wirksam werden. Wie schon erwähnt, ist das Meerschweinchen das Tier der Wahl für anaphylaktische Experimente, da hier schon einmalige Injektion minimalster Mengen artfremden Eiweißes in beinahe 100% der Fälle zu ausgesprochener Überempfindlichkeit Veranlassung gibt. Viel weniger geeignet sind z. B. Kaninchen, Hunde, Ziegen, Ratten, die erst durch wiederholte Injektionen größerer Antigenmengen und auch dann nicht konstant anaphylaktisch gemacht werden können. Auch der Mensch ist der Anaphylaxie zugänglich. Die Quantitäten von Säugetierserum, welche beim Meerschweinchen typische Anaphylaxie erzeugen, sind ganz überraschend gering. Es genügen dazu bei subkutaner Injektion $\frac{1}{100\,000}$ bis $\frac{1}{1\,000\,000}$ ccm. Für kristallisiertes Hühnereiweiß und Pflanzeneiweiß beträgt die minimalste sensibilisierende Dosis weniger als $\frac{1}{10\,000\,000}$ g. Es werden also hier Eiweißspuren biologisch wirksam, die auch den feinsten chemischen Methoden nicht mehr zugänglich sind. Um mit Sicherheit eine schwere Form der Anaphylaxie hervorzurufen, muß man den Meerschweinchen allerdings höhere Mengen des Antigens injizieren, 0,1 Rinderserum, resp. 0,001 Pferdeserum. Die Überempfindlichkeit wird erst nach einer Latenzperiode manifest. Die ersten Andeutungen der Anaphylaxie finden sich zwischen dem 5.—7. Tage. Schwere anaphylaktische Erscheinungen werden erst vom 9.—10. Tage ab beobachtet. Der Höhepunkt der Reaktionsfähigkeit liegt in der Regel zwischen dem 20. bis

30. Tage. Die Dauer der einmal erworbenen Anaphylaxie ist beim Meerschweinchen sehr beträchtlich, sie kann $1\frac{1}{2}$, 2, ja 3 Jahre fortbestehen. Auch beim Menschen hat man mit einer mehrmonatlichen, ja mehrjährigen Dauer des anaphylaktischen Zustandes zu rechnen. Die Probe auf Überempfindlichkeit wird am besten durch intravenöse Injektion des Antigens vorgenommen. Beim Meerschweinchen erfolgt die Einspritzung in die freigelegte Jugularis oder auch direkt intrakardial. Bei einmal mit $\frac{1}{100}$ ccm Rinder Serum sensibilisierten Meerschweinchen liegt die tödliche Dosis von der Blutbahn aus bei 0,01 bis 0,04 ccm. Fast ebenso wirksam ist bei in gleicher Weise präparierten Meerschweinchen die intrazerebrale und intraspinale Einspritzung, da vom Nervensystem aus 0,05 ccm pro 100 gr Meerschweinchen tödlich wirken. Beim Kaninchen sowie beim Hunde ist die intrazerebrale und intraspinale Injektion erfolglos, wahrscheinlich weil die hier zum Auftreten der anaphylaktischen Erscheinungen erforderlichen größeren Mengen von Antigen auf diesem Wege nicht einverleibt werden können. Ebenso ist die intraperitoneale Einspritzung nur für Meerschweinchen verwendbar und bedarf 4—6 ccm artfremden Serums, auch ist der Verlauf des anaphylaktischen Schocks viel weniger akut und führt erst nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde zum Tode. Noch größere Serummengen (15—20 ccm) sind erforderlich, um vom subkutanen Gewebe aus beim sensibilisierten Meerschweinchen tödliche Vergiftung zu erzeugen. Eine leicht anzustellende Probe auf das Vorhandensein von Anaphylaxie ist die intrakutane Impfung von $\frac{1}{1000}$ bis $\frac{1}{10}$ ccm. Antigen in die rasierte Bauchhaut. Ganz ähnlich wie bei der Pirquetschen Tuberkulinprobe erscheint nach etwa 12 Stunden eine kreisförmige rote, sich heiß anfühlende Quaddel, die den Höhepunkt ihrer Entwicklung nach 1 bis $1\frac{1}{2}$ Tagen erreicht.

Verschiedene Autoren wollten die sensibilisierende Substanz (Sensibilisinogen), die sie als thermostabil betrachteten, von der thermolabilen shockauslösenden Substanz (Antisensibilisin) unterscheiden. Doch ist diese Frage nunmehr als dahin entschieden zu betrachten, daß beide Wirkungen demselben Substrat, dem körperfremden Eiweiß, angehören.

Die Anaphylaxie ist ein ausgesprochen spezifischer Zustand. Mit Pferdeserum vorbehandelte Meerschweinchen reagieren nur auf Pferdeserum, nicht aber auf irgend ein anderes Serum oder irgend einen nicht vom Pferde stammenden Eiweißkörper. Genau wie bei der Präzipitation und der Agglutination ist allerdings die Spezifität nicht absolut vollkommen, sondern es findet ein Übergreifen auf verwandte Eiweißstoffe statt. So kann sich z. B. beim anaphylaktischen Versuch das Serum des Menschen und des anthropoiden Affen, das von Ziege und Hammel, von Hase und Kaninchen bis zu einem gewissen Grade vertreten. Auch bei pflanzlichem Eiweiß werden Gruppenreaktionen beobachtet. Bei quantitativen Untersuchungen zeigen allerdings die verwandten Eiweißarten Intensitätsunterschiede in bezug auf ihre shockauslösende Wirkung. Auch die Eiweißstoffe desselben Tierkörpers zeigen gewisse, nicht immer scharf ausgesprochene Differenzen. So ist die Wirkung des Serumeiweißes nicht völlig identisch mit der Wirkung der Organextrakte und auch des Zelleiweißes, wie es z. B. in den Erythrozyten enthalten ist. Es verdient bemerkt zu werden, daß genau wie bei der Präzipitation auch im anaphylaktischen Versuch die Linse und die Geschlechtszellen eine biologische Sonderstellung ein-

nehmen und eine ausgeprägte Organspezifität gegenüber der Art-spezifität der anderen Eiweißstoffe zu erkennen geben.

Es ist wohl unzweifelhaft, daß die Eiweißstoffe selbst das Anaphylaktogen darstellen und nicht irgendwelche ihnen beigemischten Verunreinigungen. Es gibt anaphylaktogene Albumine, Nukleoalbumine, Globuline. Durch Kochen wird die sensibilisierende Wirkung der Eiweißstoffe bis auf minimale Reste zerstört. In trockenem Zustande vertragen aber die Anaphylaktogene viel höhere Temperaturen, 130° und darüber. Durch längeren Kontakt mit Alkohol unlöslich gewordenes Eiweiß hat auch den sensibilisierenden Effekt eingebüßt. Abschwächend wirken ferner die Verdauungsenzyme, Pepsin und Trypsin, entsprechend dem fortschreitenden Abbau des Eiweißmoleküls. Die hierbei entstehenden höheren Spaltprodukte können noch einen Rest der sensibilisierenden und shockauslösenden Fähigkeit bewahren, während niedrigere Spaltprodukte des Eiweißes ganz wirkungslos geworden sind.

Der anaphylaktische Antikörper.

Wie schon hervorgehoben, läßt sich der anaphylaktische Zustand auch passiv durch das Serum aktiv sensibilisierter Tiere übertragen, und zwar nicht allein auf Tiere derselben, sondern auch auf Individuen einer heterologen Tierspezies. Den spezifischen Antikörper, den wir als Ursache der passiven Anaphylaxie betrachten, bezeichnen wir als anaphylaktischen Antikörper. Am besten eignen sich zu seiner Produktion voll erwachsene Kaninchen, denen am 1., 4. und 7. Tage je 2 ccm des artfremden Serums intravenös injiziert werden. 2 Wochen nach Beginn der Behandlung erfolgt die Blutentnahme. Die so gewonnenen Sera lassen sich am Meerschweinchen auswerten, indem man z. B. fallende Mengen des Serums intraperitoneal injiziert und nach 24 Stunden mit 0,2 des Antigens intravenös prüft. Als Titer des Serums ist diejenige kleinste Quantität zu betrachten, die unter diesen Versuchsbedingungen noch deutliche anaphylaktische Symptome hervorruft. Der anaphylaktische Antikörper läßt sich im Serum der aktiv sensibilisierten Kaninchen um den 10. Tag herum zuerst nachweisen, erreicht den höchsten Wert gegen den 20. Tag, um dann wieder abzunehmen und schließlich ganz zu verschwinden. Die passive Anaphylaktisierung tritt nicht sofort ein, auch dann nicht, wenn das spezifische Serum direkt in die Blutbahn gespritzt wird, sondern es bedarf einer ganzen Reihe von Stunden, bis zu 24 Stunden, zu ihrer Erzeugung. Fraglich ist, ob der anaphylaktische Antikörper eine Immuns substanz besonderer Art oder mit schon bekannten Antikörpern identisch ist. An erster Stelle ist an die Präzipitine gedacht worden, deren Bildung ja ebenfalls durch parenterale Einspritzung fremden Eiweißes angeregt wird. Tatsächlich findet sich meist eine auffällige Übereinstimmung in dem Entstehen und Vergehen der präzipitierenden Eigenschaften der Immunsera und ihrer passiv anaphylaktisierenden Wirkung. Auch ist festgestellt worden, daß das Präzipitin während des anaphylaktischen Insultes verbraucht wird. Andere Autoren identifizieren die anaphylaktischen Immunsstoffe mit den Bordet-Gengou-schen Eiweißambozeptoren. Bei der Bakterienanaphylaxie würden dementsprechend die spezifisch bakteriolytischen Ambozeptoren die Rolle des anaphylaktischen Antikörpers übernehmen. Für die Ambozeptornatur des letzteren spricht die Tatsache, daß das Komplement

am anaphylaktischen Shok wesentlich beteiligt ist, weniger ausgesprochen bei den aktiv sensibilisierten Meerschweinchen, wo nur ein Sinken des Komplementtiters auf die Hälfte bis ein Viertel der Norm beobachtet wird, ausgesprochener bei den passiv sensibilisierten Tieren, bei denen die Injektion des Antigens von einem fast vollständigen, sofort einsetzenden Komplementschwund begleitet ist. Durch vorherige Fixation des Komplements oder durch hypertonische Salzlösungen, welche die Verankerung des Komplements an den Ambozeptor verhindern, gelingt es tatsächlich, den anaphylaktischen Shok zu unterdrücken. Trotzdem ist die besonders von Friedberger vertretene Auffassung, wonach das Komplement für die Entstehung des anaphylaktischen Phänomens notwendig ist, nicht unbestritten, und es läßt sich dagegen geltend machen, daß der Komplementschwund keineswegs konstant auftritt.

Symptome der Anaphylaxie.

Die Symptome der Anaphylaxie zeigen bei den verschiedenen Tierarten und auch beim Menschen eine große Ähnlichkeit. Meerschweinchen werden sofort nach der intravenösen Injektion einer tödlichen Antigendosis erregt, sträuben die Haare und lassen Kot und Urin; nach $\frac{1}{2}$ —3 Minuten treten Krämpfe auf, das Tier zeigt ruckweise Streckbewegungen der Rücken- und der Extremitätenmuskulatur, die Atmung wird angestrengt, die Zahl der Atemzüge verringert sich, der Thorax zeigt immer flachere Exkursionen bei der Atmung und bleibt schließlich in Inspirationsstellung stehen. Nach 2—6 Minuten erfolgt bei dem zyanotischen Tier der Tod durch Erstickung. Bei mittleren Dosen des Antigens ziehen sich die Krankheitserscheinungen hin, aber auch hier tritt Erregung auf und eine ausgesprochene Dyspnoe. Schließlich liegen die Tiere wie gelähmt auf der Seite bei erhaltenem Cornealreflex. Wenn die Tiere nicht in diesem komatösen Zustande zugrunde gehen, erholen sie sich auffällig schnell und vollständig. Eine genauere Analyse des anaphylaktischen Shoks ergibt als eines der konstantesten Symptome ein erhebliches Sinken des Blutdruckes, das besonders bei Hunden sehr deutlich hervortritt und sowohl bei aktiver wie passiver Anaphylaxie beobachtet wird. Des weiteren konstatierte H. Pfeiffer bei Meerschweinchen ein rapides Sinken der Körpertemperatur, das so konstant bei allen etwas länger sich hinziehenden Fällen von Anaphylaxie ist, daß es direkt zur Diagnose leichterer anaphylaktischer Insulte benutzt werden kann. Bei sehr kleinen Antigenmengen kann andererseits auch eine Temperaturerhöhung eintreten, worauf besonders Friedberger aufmerksam gemacht hat. Sehr charakteristisch sind bei den akut gestorbenen Meerschweinchen die Lungenbefunde. Die Lungen fallen nach Eröffnung des Brustkorbes nicht zusammen und sind in der Regel blaß mit einem Stich ins Zyanotische. Im mikroskopischen Bilde sind die Alveolen stark erweitert, die Scheidewände schmal, blutleer, die Lumina der Bronchien zeigen sich verengt, ihre Schleimhaut gefaltet. Seltener sind in den Lungenschnitten Blutaustritte und Ödeme nachweisbar, die dann auch schon makroskopisch der Lungenoberfläche ein fleckiges Aussehen verleihen. Während des Lebens hat die Dyspnoe dem entsprechend wesentlich inspiratorischen Charakter, die Expiration wird mehr und mehr erschwert durch die Verlegung der Bronchien,

bis schließlich Atemstillstand in stärkster Inspirationsstellung eintritt. Auch bei Einleitung der künstlichen Atmung erweisen sich die so veränderten Lungen als unatembar.

Bedeutungsvoll sind die den anaphylaktischen Anfall begleitenden Veränderungen des Blutes, besonders konstant eine Herabsetzung der Gerinnbarkeit des Blutes. Gleichzeitig kann eine merkliche Verminderung der im Blut zirkulierenden Leukozyten (Leukopenie) beobachtet werden.

Antianaphylaxie.

Ein sensibilisiertes Tier, welches eben einen nichttödlichen anaphylaktischen Shok überstanden hat, reagiert nunmehr auf eine wiederholte Injektion desselben Antigens nicht mehr, verhält sich also nun scheinbar wie ein normales. Man nennt diesen Zustand Antianaphylaxie. Sowohl aktiv wie passiv sensibilisierte Tiere können anti-anaphylaktisiert werden. Die Desensibilisierung tritt sehr rasch ein, bei intraperitonealer Einspritzung von 2—5 cem des Antigens nach $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden, nach intravenöser Injektion entsprechend kleinerer Antigenquantitäten innerhalb weniger Minuten. Man kann daher anaphylaktischen Tieren sogar ein Multiplum der tödlichen Antigendosis in die Vene spritzen, wenn nur die Injektion in verdünnten Lösungen und sehr langsam ausgeführt wird, so daß die Antianaphylaxie sich ausbilden kann (Friedberger). Diese Desensibilisierung pflegt von kurzer Dauer zu sein und schon nach 3—4 Tagen durch von neuem hervortretende Anaphylaxie abgelöst zu werden. Bei Meerschweinchen kann durch Injektion großer Antigenmengen der Zustand der Antianaphylaxie bis auf Wochen ausgedehnt werden. Nach Friedberger wird die Desensibilisierung durch eine Absättigung des anaphylaktischen Reaktionskörpers mit dem zugeführten Antigen hervorgerufen. Man kann die so entstehende Antianaphylaxie auch als spezifische bezeichnen. Daneben gibt es sicherlich auch eine aspezifische Form der Antianaphylaxie, die durch eine Vergiftung mit untertödlichen Dosen von Witte-Pepton z. B. hervorgerufen werden kann. Werden Meerschweinchen gegen zwei verschiedene Antigene, A und B, gleichzeitig sensibilisiert und hat das Tier einen Shok nach der Injektion von A überstanden, so zeigt es auch eine deutliche Resistenz gegen anaphylaktisch wirksame Dosen des Antigens B. Es kann das so erklärt werden, daß die Empfindlichkeit der beim anaphylaktischen Shok in Funktion tretenden nervösen Zentren eine vorübergehende Herabsetzung erfahren hat.

Theorien der Anaphylaxie.

Die große Mehrzahl der Forscher, die sich um das schwierige Gebiet der Anaphylaxie bemüht haben, fassen den anaphylaktischen Shok als eine Vergiftung auf, die durch toxische Substanzen zustande kommt, welche erst im sensibilisierten Tierkörper durch die Reaktion des anaphylaktischen Antikörpers mit dem Antigen unter Mitwirkung des Komplements gebildet werden. Es wird dabei angenommen, daß es sich um Produkte einer Art von parenteraler Verdauung handle, die mit dem tryptischen und peptischen Abbau des Eiweißes im Darmkanal eine gewisse Analogie besitzt. Auch bei der Darmverdauung entstehen ja bekanntlich Eiweißbruchstücke, die, direkt in die Blut-

bahn eingespritzt, schwere, sogar tödliche Vergiftungen erzeugen können und deren Symptomenkomplex den anaphylaktischen Shock geradezu kopiert. Solche Substanzen befinden sich regelmäßig in dem Witte-Pepton. Kraus und Biedl haben deswegen geradezu die Anaphylaxie für eine Peptonvergiftung erklärt. Friedberger nannte das im anaphylaktischen Shock gebildete Gift Anaphylatoxin; dasselbe muß spezifisch sein, da die verschiedensten Eiweißarten bei damit sensibilisierten Tieren stets denselben Symptomenkomplex hervorrufen. Des weiteren ist es wichtig, daß das Anaphylatoxin nicht als Antigen wirkt und daß eine Immunisierung gegen dasselbe deshalb nicht gelingt. Besonders beweisend für die Auffassung Friedbergers schien die künstliche Erzeugung des Anaphylatoxins im Reagenzglas. So zeigt dieser Autor, daß frisches komplementhaltiges Meerschweinchenserum, welches mit Präzipitat, aus präzipitierendem Serum und dem zugehörigen Eiweiß gewonnen, mehrere Stunden lang digeriert und dann in Mengen von mehreren Kubikzentimetern intravenös injiziert wurde, nunmehr hochgradig toxisch geworden war und einen typischen, momentan einsetzenden letalen anaphylaktischen Shock zu erzeugen vermochte. Noch sehr viel leichter und regelmäßiger gelang ihm die Herstellung dieses Vitro-Anaphylatoxins, wenn er kleine Mengen der verschiedensten Bakterienarten in frischem Meerschweinchenserum aufschwemmte und längere Zeit, bis zu 24 Stunden, digerierte. Die beste Ausbeute lieferten hierbei *Prodigiosus*- und *Typhus*kulturen, aber auch alle möglichen anderen Bakterienarten, und vor allen Dingen auch die Tuberkelbazillen erwiesen sich zur Produktion dieses Anaphylatoxins als geeignet. Bemerkenswert ist, daß die Herstellung des Anaphylatoxins auch mit gekochten Kulturen gelingt, ja sogar besser als mit lebenden Mikroben. Friedberger nimmt an, daß das so entstehende Toxin aus dem Eiweiß des Präzipitats und der Bakterien durch Immun- oder Normalambozeptoren unter Mitwirkung des Komplements abgespalten werde und glaubt, daß dieser Vorgang auch im Tierkörper eintrete. Die Annahme besonderer Endotoxine von spezifischem Charakter erscheint ihm entbehrlich, und er vertritt den Standpunkt, daß bei allen Infektionskrankheiten nur ein nichtspezifisches Gift, das Anaphylatoxin, vorhanden sei und die Krankheitssymptome hervorrufe, vor allen Dingen Fieber, eventuell Temperatursturz, die bisher dem Endotoxingehalt der Bakterien zugeschrieben worden waren. Gegen diese an sich bestehende Konzeption erheben sich jedoch schwerwiegende Bedenken. Friedbergers Hypothese steht nicht in Übereinstimmung mit der Tatsache, daß die Vergiftungssymptome bei den verschiedenen Infektionskrankheiten trotz weitgehender Analogien doch auch sehr tiefgreifende spezifische Differenzen aufweisen und daß die Vorbehandlung mit Bakterien eben doch zu spezifischen Immunisierungsvorgängen Veranlassung gibt als Beweis dafür, daß die Bakterieneiweißstoffe bei deren Resorption nicht bis zu ihren letzten, der Spezifität entkleideten Bruchstücken abgebaut werden. Ferner entsteht nach allerdings nicht ganz unbestrittenen Angaben das Bakterienanaphylatoxin auch in ambozeptorfremem Serum, und schließlich sind Tatsachen vorhanden, die sogar die Rolle des Komplements als sekundär erscheinen lassen. Besredka zeigte, daß die Einwirkung von frischem Meerschweinchenserum auf sterile Agarnährboden zur Entstehung von Anaphylatoxin ausreichend

ist. Er glaubte, daß das Pepton des Agars hierbei eine Rolle spiele und nannte den entstehenden giftigen Körper Peptotoxin. Bordet bewies dann, daß reines, in Wasser gelöstes Agar-Agar bei Zusammenbringen mit frischem Meerschweinchenserum Anaphylatoxin erzeugt. Nach Nathan genügt dazu schon 1 mg Agar. Schmidt gelang es, durch Digerieren von frischem Meerschweinchenserum mit stickstofffreier Stärke Anaphylatoxin zu gewinnen. Eine weitere Schwierigkeit ist das jähe Einsetzen des anaphylaktischen Shocks sofort nach der Einverleibung des Antigens. Alle bekannten Fermente brauchen zu ihrer Tätigkeit Zeit, und es wäre ohne jede Analogie, wenn im sensibilisierten Organismus Eiweiß in Sekunden bis zu unspezifischen Bruchstücken abgebaut werden könnte, die dann als Anaphylatoxin physiologisch wirksam würden. Diese ganze chemische Auffassung von der Entstehung des Anaphylatoxins wird durch derartige Erwägungen in Frage gestellt, während eine in neuerer Zeit aufgetauchte physikalische Theorie des anaphylaktischen Shocks mehr und mehr Terrain gewinnt. Als erster hat Nolf darauf hingewiesen, daß durch die Einführung der Antigene und durch deren Reaktion mit dem anaphylaktischen Antikörper das labile Gleichgewicht der Kolloide des Blutes gestört werde und daß Veränderungen entstehen, welche den ersten Beginn von Gerinnungsvorgängen in der Blutbahn darstellen. Diese Gleichgewichtsänderungen im chemischen Gefüge des Blutplasmas würden dann die Ursache des anaphylaktischen Shocks sein. Der Körper beantwortet diese Störung mit sofortiger Produktion von gerinnungshemmenden Substanzen, und so findet sich gleichzeitig eine zusagende Erklärung für die Herabsetzung der Blutgerinnbarkeit, die als Folge der anaphylaktischen Vergiftung so regelmäßig beobachtet wird. Das im Reagenzglas erzeugte Anaphylatoxin würde nach dieser Auffassung kein Spaltungsprodukt der im Serum aufgeschwemmten Bakterien oder Präzipitate sein, sondern aus dem Serum selbst stammen, welches durch die Wechselwirkung mit den Bakterien resp. den Präzipitaten Eigenschaften angenommen hat, welche in der Blutbahn zu ähnlichen Störungen des Blutgleichgewichts im Sinne einer beginnenden Gerinnung Veranlassung geben. Die Abnahme des Komplementiters des Blutes bei der aktiven, das Verschwinden des Komplements bei der passiven Anaphylaxie würden ebenso wie die Leukopenie als sekundäre Folgezustände, nicht als Ursache des anaphylaktischen Shocks zu betrachten sein.

Anaphylaxie des Menschen.

In das Gebiet der Anaphylaxie gehört beim Menschen vor allen Dingen die Serumkrankheit. Bei einem Sechstel bis einem Siebtel der zum ersten Male mit Pferdeserum (Diphtherieserum, Tetanusserum) Injizierten treten am 7.—12. Tage Fieber, Drüsenschwellung, mannigfache Ödeme, Schwellungen und Schmerzen in den Gelenken und Exantheme auf, die einen masern- oder scharlachähnlichen Charakter zeigen. Die Schwere der Erscheinungen nimmt zu, wenn sehr große Serumengen, wie bei der Behandlung des Scharlachs mit dem Moserschen Scarlatinaserum, eingespritzt werden. Man erklärt sich dieses typische Krankheitsbild durch die Annahme, daß als Folge der Serumeinverleibung eine Produktion des anaphylaktischen Antikörpers statthat zu einer Zeit, wo noch Reste des fremden Serums im Blute kreisen

und nun auf die neu gebildeten Antikörper reagieren können. Noch mehr nähern sich die Krankheitserscheinungen dem Bilde der bei Tieren künstlich erzeugten Anaphylaxie, wenn Menschen, die schon einmal mit Pferdeserum gespritzt waren, einige Wochen später von neuem dasselbe Serum erhalten. Unter diesen Umständen können schwere, das Leben bedrohende Symptome auftreten und es sind vereinzelte letale Ausgänge festgestellt. Besonders gefährlich sind intravenöse Einspritzungen des Serums. Von diesem Gesichtspunkte aus muß es gewisse Bedenken erregen, wenn bei der Diphtherie die prophylaktische passive Immunisierung zu stark betont wird, da im Falle einer doch eintretenden späteren Diphtherieerkrankung die therapeutische Anwendung des antitoxischen Serums die Gefahr eines anaphylaktischen Shocks involviert. Unter allen Umständen ist bei Reinjektionen die intravenöse Einspritzung des Serums zu vermeiden. Man hat versucht, diese bedenklichen Konsequenzen auf verschiedene Weise zu vermeiden. So ist empfohlen worden, die prophylaktische Immunisierung mit dem Immuserum einer anderen Tierart (Hammel- oder Rinderserum) vorzunehmen und so der Sensibilisierung gegen Pferdeserum aus dem Wege zu gehen. Es ist auch daran gedacht worden, nach dem Vorschlage Besredkas durch Injektion einer kleinen unschädlichen Dosis des Pferdeserums zunächst einmal die im Blute vorhandenen anaphylaktischen Antikörper abzusättigen, um erst während der nun eintretenden Antianaphylaxie die Hauptmenge des Serums nachzusenden. In gleicher Absicht empfiehlt Friedberger die sehr prolongierte Injektion des Immuserums. Praktisch haben diese Vorschläge sich bisher noch keinesfalls in vollem Umfange bewährt.

In das Gebiet der Anaphylaxie gehört ferner das Heufieber, welches als anaphylaktische Vergiftung mit dem Polleneiweiß der Gramineen erkannt ist. Vielleicht gehört auch die Eklampsie hierher. Es scheint, als ob die Forschungen auf dem Gebiete der Anaphylaxie auch auf gewisse Infektionskrankheiten Licht zu werfen bestimmt sind. So spricht vieles dafür, daß bei den Masern eine anaphylaktische Vergiftung mitbeteiligt ist, und auch die Vorstellung, wonach die Tuberkulinwirkung bei tuberkulösen Individuen als ein anaphylaktisches Phänomen zu betrachten sei, hat manches für sich.

Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie.

Die Forschungen auf dem Gebiete der Immunität haben im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte einen ungeheuren Reichtum von einzelnen Tatsachen aufgedeckt, die aber zunächst unvermittelt nebeneinander standen und nicht durch ein beherrschendes Gesetz verbunden schienen. Dem Scharfblicke des großen Biologen Paul Ehrlich war es vorbehalten, die ungeordneten Bausteine, welche die unablässige Arbeit der Bakteriologen zusammengetragen hatte, zu einem stolzen Gebäude zusammenzufügen und in dem Wirrwarr der Tatsachen das sie beherrschende Gesetz aufzufinden. Dieser großartig angelegte und genial durchgeführte Erklärungsversuch ist unter dem Namen der Ehrlichschen Seitenkettentheorie bekannt geworden. Wenn es auch fraglich ist, ob die Konzeptionen Ehrlichs für alle Zukunft als Norm gelten werden, wenn auch jetzt schon vereinzelte Tatsachen vorliegen, die sich nur widerwillig in den Rahmen der Ehrlichschen Theorie einfügen,

so hat Ehrlich zum mindesten das nicht hoch genug zu schätzende Verdienst, einen Standpunkt eingenommen zu haben, von dem das ganze ungeheure Beobachtungsmaterial sich überschauen und harmonisch gliedern läßt. Und vor allen Dingen hat es wohl kaum jemals eine biologische Theorie gegeben, die so weite Ausblicke in neue Gebiete gegeben hat und deren heuristische Bedeutung gleich unbestritten gewesen wäre.

Der Ausgangspunkt für Ehrlichs Theorie waren seine Forschungen auf dem Gebiete der Toxine und Antitoxine. Es ist schon darauf hingewiesen worden, daß nicht alle giftigen Substanzen im Tierorganismus eine Gegenreaktion auslösen, welche zur Antitoxinproduktion führt. Vor allen Dingen zeigten sich die Gifte vom Typus der Alkaloide und Glykoside dazu unfähig. Nur hochkomplizierte Molekularkomplexe vom Charakter der Eiweißstoffe resp. der Fermente und von chemisch bisher unaufgeklärter Struktur waren dazu befähigt und hatten antigene Eigenschaften. Es ergab sich des weiteren, daß die Toxine nur im Körper derjenigen Tiere zu einer Antitoxinbildung Veranlassung geben, bei denen sie von Körperzellen festgebunden werden, und diese Verankerung an das Protoplasma erscheint infolgedessen als eine unerläßliche Vorbedingung für das Inkrafttreten der antigenen Eigenschaften. Ehrlich drückt das so aus: Die Toxine müssen eine haptophore Gruppe besitzen, welcher ein darauf passender Rezeptor in der giftempfindlichen Zelle entspricht. Andererseits muß das Antitoxin, wenn es seinen Zweck, das Toxinmolekül zu entgiften, erfüllen soll, mit derselben Gruppe des Toxins sich verbinden, um so deren Avidität für die Zellrezeptoren abzusättigen. Die einfachste Erklärung dafür ist die Annahme, daß das Antitoxin und die Rezeptoren der giftempfindlichen Zellen identische haptophore Gruppen besitzen, die sich mit dem Toxin verankern. Ehrlich schließt nun weiter: Antitoxin und Zellrezeptor sind nicht allein strukturell gleich gebaut, sondern, und das ist der springende Punkt der gesamten Theorie, hängen genetisch zusammen; das Antitoxin ist nichts weiter als der im Übermaß von der Zelle produzierte und in die Blutbahn abgestoßene Zellrezeptor. v. Behring drückt das so aus: Dieselbe Substanz im lebenden Körper, welche, in der Zelle gelegen, Voraussetzung und Bedingung einer Vergiftung ist, wird Ursache der Heilung, wenn sie sich in der Blutflüssigkeit befindet. Nach Weigert wirkt das Antitoxin wie ein gut konstruierter Blitzableiter, während dieselbe Eisenmasse im Innern des Gebäudes den Blitz anziehen würde. Dieses geniale Apercu Ehrlichs erwies sich sofort von großer Fruchtbarkeit, indem es in einfachster Weise die bis dahin noch völlig rätselhafte Tatsache der Spezifität der Antikörper erklärte. Wenn tatsächlich die Antitoxine die abgestoßenen giftbindenden Zellbestandteile sind, so ist ihr spezifisches Bindungsvermögen auch im freien Zustande eine selbstverständliche Folgerung, die keiner weiteren Erklärung bedarf.

Nach Ehrlichs Vorstellung ist das Riesenmolekül des lebenden Protoplasmas außerordentlich kompliziert gebaut, es besteht aus einem zentralen Atomkomplex, dessen Struktur die spezifischen, mit dem Lebensprozeß verknüpften Leistungen des betreffenden Zellprotoplasmas bedingt und den er daher als Leistungskern bezeichnet. Dem letzteren angegliedert sind in sehr großer Zahl sekundäre Gruppen, die besonders für die Ernährung des Protoplasmas und für die sonstigen Stoffwechselforgänge Bedeutung besitzen. Als naheliegende Analogie stellte sich offenbar dem geistigen Auge Ehrlichs, der ein ausgezeich-

neter Kenner besonders der Farbstoffchemie ist, das bekannte schematische Strukturbild der Kohlenstoffringe dar, welche das Zentrum der Farbstoffmoleküle darstellen und von welchen sekundäre chemische Gruppierungen der verschiedensten Art als Seitenketten ausgehen. Die Ernährung des Protoplasmas muß man sich so vorstellen, daß seine Fangarme, die Ehrlich im Bilde bleibend als Seitenketten bezeichnet, die Nährstoffe durch spezifisch chemische Avidität erfassen, wobei gleichfalls aufeinander eingestellte haptophore Gruppen in dem Nahrungsmolekül und dem Zellrezeptor vorausgesetzt werden müssen. Man sieht ohne weiteres, daß hier bei dem normalen Akt der Ernährung dieselben Vorgänge sich abspielen, welche wir als Ursache der Toxinwirkung kennen gelernt haben, und es liegt nahe, auch den Toxinen den Charakter von Zellnährstoffen zu vindizieren, die nur durch sekundäre Momente für das Protoplasma giftige Eigenschaften besitzen. Diese Auffassung gewinnt an Wahrscheinlichkeit durch die Tatsache, daß direkte Nährstoffe vom Bau der Eiweißkörper, Serum, Kasein, als Antigen funktionieren können.

Ehrlich schließt weiter: Durch Besetzung der Zellrezeptoren mit den haptophoren Gruppen des Antigens werden dieselben funktionell ausgeschaltet. Es entsteht so ein Defekt, der einem allgemeinen biologischen Gesetz zufolge die Veranlassung zu einer Regeneration gibt. Es werden also die ausgeschalteten Rezeptoren neu gebildet, und zwar nicht allein in dem Maße, wie sie funktionell verbraucht sind, sondern es tritt eine Überkompensation ein, durch die ein Überschuß von spezifischen Seitenketten gebildet wird. Letztere werden dann, soweit sie in der Zelle selbst nicht mehr Platz haben, als Antitoxin in das kreisende Blut abgestoßen. Auffällig ist allerdings die ganz unerwartete und überraschende Intensität dieser so entstehenden Neubildung der spezifischen Rezeptoren; so sehen wir bei der Tetanus- und bei der Choleraimmunsierung, daß ein Teil Antigen die tausendfache und hunderttausendfache Menge des reziproken Antikörpers zu erzeugen vermag. Um dieses eklatante Mißverhältnis zu erklären, kommen wir um die Annahme eines Reizes, der auf das Zellprotoplasma ausgeübt wird und die direkte Ursache der Überkompensation ist, nicht herum. Mit anderen Worten: Die bloße Besetzung der Zellrezeptoren genügt nicht, um eine Antikörpersekretion in die Wege zu leiten, sondern es bedarf eines besonderen Ictus immunisatorius. Wir haben für diese Vorstellung experimentelle Beweise. So zeigt Wassermann und Bruck, daß Tetanustoxin, welches durch Verlust der toxophoren Gruppen vollständig unwirksam geworden war, bei dem aber, wie das vorhandene Bindungsvermögen für Antitoxin bewies, die haptophoren Gruppen erhalten waren, nicht mehr sich als geeignet erwies, Antitoxinbildung anzuregen. Hier fehlte der spezifische Giftreiz als engere Ursache der spezifischen Sekretion.

Es ist denkbar, daß die neugebildeten Zellrezeptoren nicht in allen Fällen sofort abgestoßen werden, sondern, wenn auch nur vorübergehend, an der Zelle verbleiben. Wir sprechen dann von sessilen Rezeptoren und suchen damit gewisse Fälle der Überempfindlichkeit zu erklären. Denn es ist klar, daß derartig veränderte Zellen eine besonders starke Avidität für das Toxin besitzen müssen und so unter den Einfluß von dessen toxophorer Gruppe geraten.

Diejenigen Zellen, deren Protoplasma durch das Toxin in spezifischer Weise geschädigt wird, kommen keineswegs vorwiegend als Produzenten

des Antitoxins in Betracht, da ihre Regenerationskraft eben durch die erlittene Giftwirkung zu stark geschädigt ist, sondern es wird dies wesentlich die Funktion solcher Zellen sein, welche zwar haptophore Gruppen für das Antitoxin besitzen, den Effekt der toxophoren Gruppe aber nur als Bildungsreiz empfinden. Eine Illustration für diese Annahme ergibt das differente Verhalten der Meerschweinchen und Kaninchen gegen das Tetanustoxin und bei der Tetanusimmunisierung. Meerschweinchen sind für Tetanustoxin in besonders hohem Grade empfänglich, weil die bezüglichen haptophoren Gruppen ausschließlich im Nervensystem lokalisiert sind. Sie sind aber eben aus diesem Grunde sehr schwer aktiv zu immunisieren und sind schlechte Antitoxinproduzenten. Das Kaninchen hat haptophore Gruppen für das Tetanustoxin in seinem ganzen Körper verstreut, so daß die größere Menge des in die Blutbahn gelangenden Giftes unterwegs abgefangen wird, ehe es bis zu dem Nervensystem vordringen kann; es bedarf daher relativ sehr großer Giftdosen, um Tetanus zu erzeugen, andererseits ist diese besondere Verteilung der Zellen mit für Tetanusspasmin aviden Rezeptoren die Ursache, daß die Kaninchen in hohem Maße die Fähigkeit besitzen, reichliche Mengen Antitoxins zu bilden.

Wir haben Grund zu der Abnahme, daß die Toxine relativ einfach gebaute Molekularkomplexe sind. Die gewöhnlichen Eiweißmoleküle dürfen wir uns als erheblich größer vorstellen, und das gilt erst recht für das Protoplasma der Bakterien und anderer fremder Zellen, die in den Körper gelangen und dort als Nahrungsstoffe Verwendung finden sollen. Hier muß der Assimilation ein Abbau in kleinere Bruchstücke vorangehen. Von diesem Gesichtspunkte aus ist es sicherlich eine zweckmäßige Einrichtung, wenn der Rezeptor der Zelle selbst eine Fermentwirkung ausübt, wenn er also außer der haptophoren noch eine ergophore Gruppe besitzt. Um diese Verhältnisse per analogiam klarer zu machen, erinnert Ehrlich an die Fanghaare der Droserablätter, welche die von ihnen eingefangenen kleinen Insekten durch Produktion eines peptischen Fermentes verdauen. Dem gleichen Zweck wird die Einrichtung entsprechen, wonach die Rezeptoren zwar selbst keine ergophore Gruppe besitzen, dafür aber eine zweite haptophore Gruppe aufweisen, durch welche in dem Blute und den Körpersäften vorhandene Fermente, wie wir sie in den Blutkomplementen kennen, verankert und mit dem Nahrungsmolekül in Verbindung gebracht werden. So kommt Ehrlich zu einer Einteilung der gesamten Antikörper in drei Typen:

I. Rezeptoren erster Ordnung: die Antitoxine. Sie haben nur eine haptophore Gruppe.

II. Rezeptoren zweiter Ordnung: die Koaguline, Agglutinine, Präzipitine, bestehen aus haptophoren und ergophoren Gruppen.

III. Rezeptoren dritter Ordnung: Fassen in sich die Ambozeptoren oder Polyzeptoren zusammen, welche aus haptophoren und komplementophilen Gruppen zusammengesetzt sind. Hierher gehören die bakteriolytischen Antikörper, die zugleich als Antiendotoxine fungieren, die Hämolsine, die komplementbindenden Antieiß-Ambozeptoren, vielleicht auch der anaphylaktische Antikörper.

Die Ehrlichsche Theorie beruht nach diesen Darlegungen auf der Vorstellung, daß die Immunisierung an sich nichts Neues schafft, sondern normal schon vorgebildete, für die Zellbiologie notwendige Ein-

richtungen in einseitiger spezifischer Weise übertreibt. Von diesem Standpunkte aus verliert auch die Existenz spezifischer Agglutinine, Bakteriolyse, Präzipitine usw. im Blute normaler Tiere, die niemals den spezifischen Antigenreiz erfahren haben, das überraschende.

Vielfach ist versucht worden, die Richtigkeit der Ehrlich'schen Theorie experimentell zu erhärten. Wenn Zellrezeptoren und Antitoxine im wesentlichen identisch sind, so müßte das Zentralnervensystem tetanusempfänglicher Tiere in ähnlicher Weise das Tetanustoxin neutralisieren können, wie das Antitoxin des Serums. Tatsächlich haben Wassermann und Takaki diesen Nachweis zu erbringen versucht. Sie zeigten, daß das Gehirn der Meerschweinchen bei Mischung mit tödlichen Dosen von Tetanospasmin dieses vollständig zu neutralisieren vermochte, während alle anderen Organe des Meerschweinchens nach dieser Richtung hin sich als ganz unwirksam erweisen, und auch bei getrennter gleichzeitiger Injektion von Gehirnemulsion und Tetanusgift war ein wenn auch geringerer neutralisierender Effekt unverkennbar.

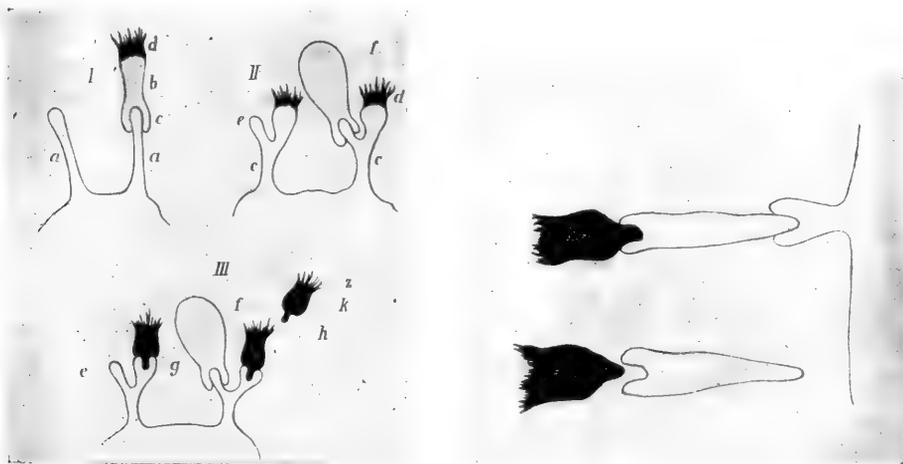


Fig. 2. Schematische Darstellung der Rezeptoren nach Ehrlich.

Der Theorie entsprechend fehlte diese neutralisierende Wirkung in der Regel dem Gehirn von Tierspezies, welche, wie die Schildkröte, überhaupt nicht durch Tetanustoxin zu vergiften sind.

Gegen die Beweiskraft des Wassermann-Takakischen Grundversuchs sind Bedenken erhoben worden. Es wurde die entgiftende Wirkung des Gehirnbreies den darin enthaltenen Lipoidstoffen zugeschrieben, und tatsächlich vermögen Cholesterin und Lezithin durch Adsorption des hinzugemischten Tetanustoxins einen gewissen Schutz gegen die Dosis letalis zu gewähren. Des weiteren wurde hervorgehoben, daß nicht in allen Fällen der Parallelismus zwischen der Empfänglichkeit für Tetanus und dem Neutralisationsvermögen des Nervensystems für Tetanusgift deutlich hervortritt. Für diese Abweichungen von der Regel lassen sich aber naheliegende Erklärungen finden: Die Empfänglichkeit der Nervenzellen für das Tetanusspasmin hängt zwar einerseits mit der Zahl der spezifischen Rezeptoren zusammen, aber andererseits

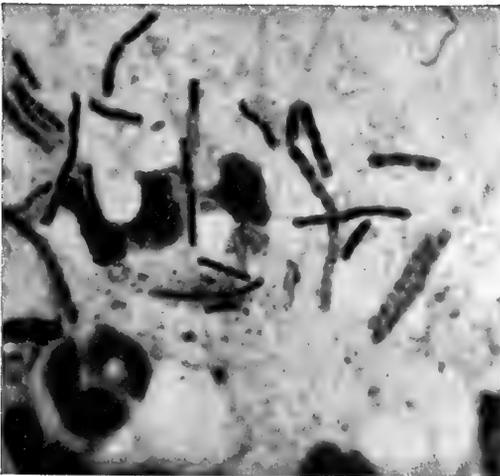
auch mit der Konstitution der Protoplasmamoleküle und ihrer Verletzbarkeit durch die toxophore Gruppe des Giftes. Man kann sich daher vorstellen, daß das Gehirn gewisser Tierspezies trotz großen Reichtums an bindenden Gruppen doch gegen die Vergiftung in erheblichem Maße resistent ist und vice versa. Es ist bei dem jetzigen Stande der Wissenschaft als sicher anzunehmen, daß tatsächlich der Ehrlichschen Voraussetzung entsprechend in dem Nervensystem der tetanusempfindlichen Tiere Gruppen existieren, welche dem Tetanusantitoxin funktionell durchaus entsprechen.

Eine weitere Folgerung der Ehrlich'schen Theorie ist, daß Toxine, deren haptophore Gruppen mit Antitoxin vollständig abgesättigt sind, keinerlei Antitoxinproduktion im Tierorganismus anregen dürfen. Tatsächlich ist dieser Beweis für das Diphtheriegift in aller Strenge erbracht worden. Nur muß dafür Sorge getragen werden, daß nicht allein das akut wirkende Toxin, sondern auch das chronisch vergiftende Toxon durch Antitoxin vollständig neutralisiert wird. Nicht ganz so durchsichtig liegen die Dinge bei den Rezeptoren zweiter und dritter Ordnung. Werden Bakterien mit Agglutinin beladen, soweit sie überhaupt dasselbe aufnehmen können, und werden sie dann in den Tierkörper eingeführt, so entstehen immer noch immunisatorische Veränderungen, die zur Agglutininproduktion führen. Allerdings ist die Höhe des Agglutinititers erheblich, etwa auf ein Zehntel herabgesetzt. Werden Cholera-vibrionen durch bakteriolytische Ambozeptoren und Komplement gelöst, so besitzt das hierbei entstehende Abbauprodukt immer noch sehr hohe immunisatorische Kraft. Es bedarf ganz enormer Mengen des Bakteriolytins, das Vieltausendfache der einfach lösenden Dosis, um eine deutliche Herabsetzung des bakteriolytischen Titers bei damit behandelten Tieren hervorzubringen. Ein völliger Verlust der antigenen Eigenschaften läßt sich auf diesem Wege kaum je erreichen. Wir müssen uns vorstellen, und auch das ist schon mehrfach hervorgehoben worden, daß eben die Moleküle des Bakterienprotoplasmas nicht bloß eine haptophore Gruppe wie das Toxin besitzen, sondern wahrscheinlich eine ganz enorme Anzahl derselben. Nur die vollständige Besetzung aller dieser Gruppen, die praktisch sehr schwer erreichbar ist, wird den antigenen Charakter dieser Substanzen, der Theorie entsprechend, vollständig zerstören.

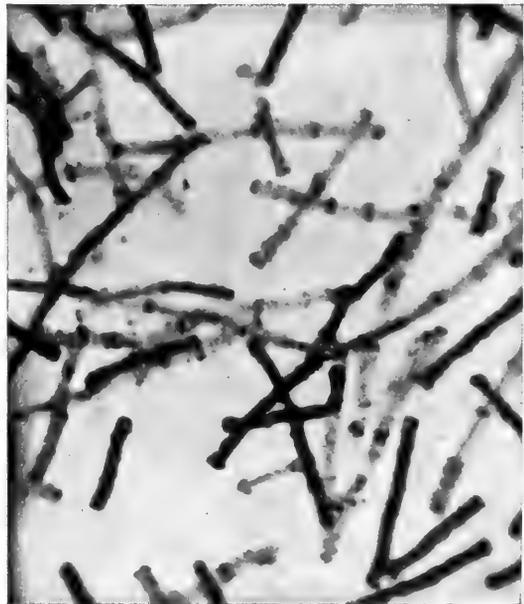
Es darf nicht verschwiegen werden, daß Tatsachen existieren, welche vom Standpunkt der Ehrlich'schen Theorie eine gewisse Schwierigkeit bereiten. Nach Ehrlich müssen unter allen Umständen diejenigen Gruppen des Bakterieneiweißes, welche die haptophore Gruppe des Ambozeptors fixieren, identisch sein mit denjenigen, welche im Tierkörper die Sekretion der spezifisch lytischen Antikörper anregen. Die genaue Untersuchung einzelner Typhusstämmen durch Friedberger und Moreschi hat jedoch ergeben, daß in diesem Spezialfalle sich Unterschiede im Verhalten der Antikörper bindenden und der Antikörper bildenden Gruppen ergeben; und auch auf dem Gebiete der Hämolyse sind ähnliche Beobachtungen gemacht worden. Immerhin sind auch diese Abweichungen Erklärungen, die auf dem Boden der Ehrlich'schen Theorie stehen, zugänglich, unter der Voraussetzung, daß die im Reagenzglas sich abspielenden Prozesse nicht nach jeder Hinsicht mit den Vorgängen im Tierkörper vergleichbar sein müssen.



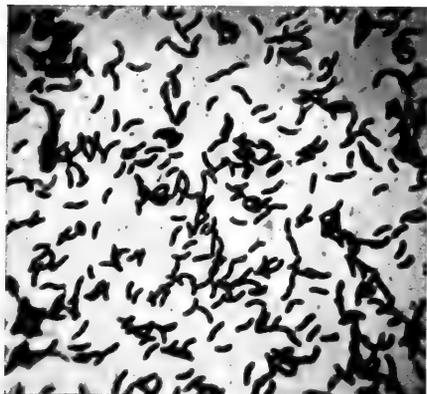
Miltbrandbazillen. Milzausstrich. Vergr. 1000fach.



Miltbrandbazillen im Rückenlymphsack
des Frosches. Vergr. 1000fach.



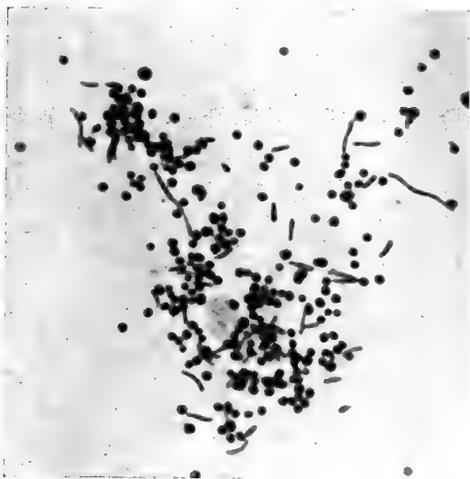
Bakteriolyse des Miltbrandbazillus in
frischem Kaninchen Serum.
Vergr. 1000fach.



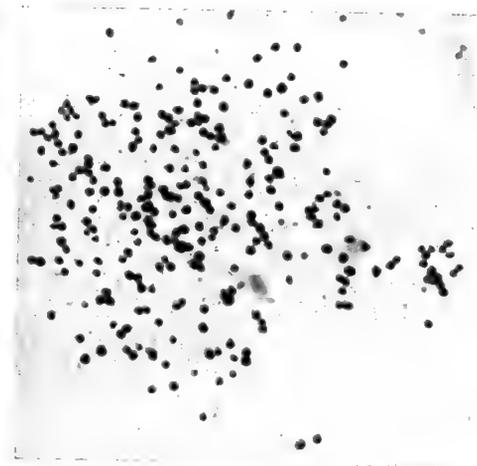
Normale Cholera vibrien. Vergr. 1000fach.



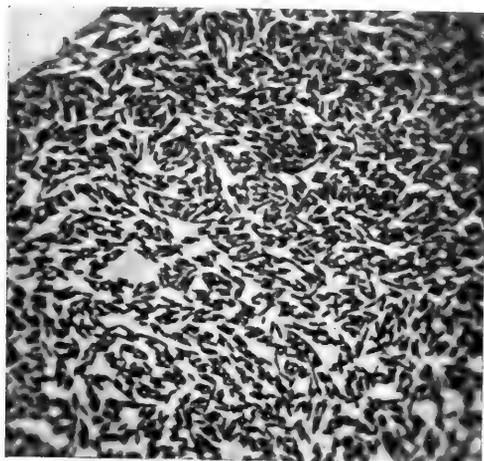
Cholera vibriolyse. Stadium I. Vergr. 1000fach.



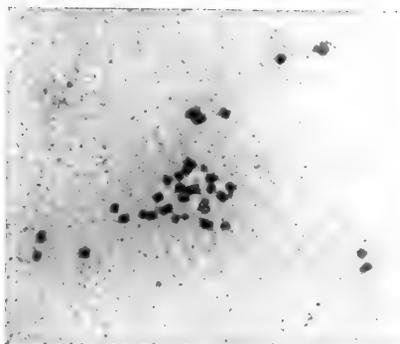
Cholera vibriolyse. Stadium II. Vergr. 1000fach.



Cholera vibriolyse. Stadium III. Vergr. 1000fach.



Typhusbazillenreinkultur. Vergr. 1000fach.



Bakteriolyse der Typhusbazillen. Vergr. 1000fach.

Die experimentelle Chemotherapie*).

Von

weiland Professor Dr. **P. Ehrlich**,
Frankfurt a. M.

Mit 2 Tabellen auf einer Tafel.

1. Kurzer Überblick über die Geschichte der experimentellen Chemotherapie.

Die experimentelle Chemotherapie ist eine neue Forschungsrichtung, die sich in den letzten Jahren zu einer Spezialwissenschaft emporgeschwungen und eine innige Vereinigung von Naturwissenschaften und praktischer Medizin herbeigeführt hat. Sie befaßt sich in allererster Linie mit der Konstitution, Verteilung und Wirkung von Heilmitteln, die auf Grund systematischer und theoretischer Forschungen einen immer größeren Ausbau erfahren und auch in sehr kurzer Zeit wesentliche Erfolge gezeitigt haben. Die experimentelle Chemotherapie ist also die Wissenschaft, die sich mit der Wirkung und dem Wirkungsmechanismus chemischer Substanzen (Arzneimittel) sowohl auf die Zelle des tierischen und menschlichen Organismus, als auch vornehmlich auf die Krankheitserreger beschäftigt.

Während man in früheren Zeiten mehr symptomatisch die Krankheiten zu bekämpfen suchte, indem man der Natur mit verschiedenen Mitteln, auch solchen chemischer Natur, einen Heilungsprozeß zu erleichtern und die einzelnen Symptome, Schmerzen usw. zu beseitigen half, spielt die moderne Chemotherapie eine wesentlich andere Rolle, sie greift aktiv in den Heilungsprozeß ein, sendet ihre „Arcana“ in den Krankheitsherd, um die Krankheitsursachen an der Wurzel zu fassen. Schon der große Arzt Theophrastus Paracelsus hatte diesem Gedanken Ausdruck gegeben, ihm genügte nicht der Satz „Natura sanat, medicus curat“. Um eine rationelle Bekämpfung der Krankheiten durchzuführen, müsse man „Arcana“ auffinden, Stoffe, die die Krank-

*) Anm.: Meinem Mitarbeiter weiland Dr. Gonder bin ich für die großen Dienste, die er mir bei Abfassung dieses Aufsatzes leistete, zu bestem Danke verpflichtet.

heitsursachen direkt abtöten. Er hatte auch bereits ein solches für die heutige Chemotherapie ungemein wichtiges Arcanum, den Tartarus stibiatus, der heute in der Bekämpfung mancher Infektionskrankheiten eine große Rolle spielt. Späterhin drückte sich Sydenham ebenso klar aus, wenn er sagte, nur derjenige darf den Namen eines wahren Arztes beanspruchen, der Heilmittel besitzt, die den spezifischen Charakter einer Krankheit gänzlich aufheben. Unter Hinweis auf die ausgezeichnete Wirkung des Chinins bei der Malaria glaubte er in diesem ein solches ideales Mittel zu besitzen, das eine intime Beziehung zum Wesen der Krankheit hat. Binz folgerte aus Abtötungsversuchen, die er mit Chinin an Amöben anstellte, daß Malaria wohl durch Protozoen hervorgerufen werde, eine Annahme, die sich durch die Entdeckung der Malariaplasmodien durch Laveran in der Tat bestätigte.

Schon in den ältesten Zeiten wurden chemische Mittel in der Therapie angewandt. Die alten Araber besaßen das Quecksilber als Spezifikum gegen Hautkrankheiten. Im Mittelalter wurde das Quecksilber in Europa als das einzige wirksame Heilmittel gegen Lues angewandt. Auch das oben erwähnte Chinin war schon den peruanischen Eingeborenen lange vor seiner Einführung nach Europa (1634) durch Jesuitenväter als Heilmittel gegen Fieberkrankheiten bekannt.

In der Entwicklung der experimentellen Chemotherapie spielen aber diese, wenn auch als spezifisch erkannten Arzneimittel von größter Wichtigkeit, keine wesentliche Rolle, denn man kannte ja nicht die Ursachen der Krankheiten, und somit fehlte auch die wissenschaftliche Grundlage für eine richtige Erklärung und Anwendung.

Hier waren es die großen Arbeiten von L. Pasteur und R. Koch, die besonders in der Bakteriologie eine neue Ära inaugurierten und die Ätiologie einer großen Anzahl von Infektionskrankheiten erschlossen. Die Erkenntnis der Krankheitsursachen führte auch sehr schnell zu Arbeiten, die eine rationelle, systematisch durchgeführte Therapie verfolgten. Die Reinzüchtung von Bakterien und die Analyse der Wirkungen auf den Organismus spielen dabei eine wichtige Rolle. Schnell folgten weitere für die experimentelle Chemotherapie ungemein wichtige Versuche, die Übertragung von Krankheitserregern auf Laboratoriumstiere, wodurch der Versuch am Menschen ausgeschaltet wurde. Das Tierexperiment leistet die Vorarbeit und den mühseligen Aufklärungsdienst für die endgültige Erprobung am Menschen.

Der Aufschwung in der Bakteriologie, die Entdeckungen auf dem Gebiete der pathogenen Mikroorganismen, die Vervollkommnung in der mikroskopischen Technik, die Entdeckung der Antitoxine durch Behring führten auf dem serologischen und immunotherapeutischen Gebiet zu großen Erfolgen. Im Diphtherieserum besitzen wir ja ein solches ideales Heilmittel. Auch Versuche, mit chemischen Substanzen Krankheitskeime abzutöten, blieben nicht aus. So versuchte R. Koch eine ganze Reihe chemischer Mittel, die wohl imstande waren, Bakterien im Reagenzglas abzutöten, jedoch im Tierkörper versagen mußten, da die Organotropie weit größer war, als die Parasitotropie. Ebenso scheiterten die Behring'schen Versuche mit Farbstoffen aus den gleichen Gründen trotz guter äußerer desinfizierender Wirkung.

Auch von anderer Seite wurden vereinzelt Versuche gemacht, mit chemischen Stoffen den Krankheitsherd zu beseitigen, es verdienen hier besondere Erwähnung die Mitteilungen Stillings (1890) über die Behandlung lokaler eiteriger Prozesse, hauptsächlich am Auge, mit Methylviolett (Pyoktanin). Sehr gute praktische Erfolge hatte Sticker mit Salizylsäure bei Gelenkrheumatismus, eine Therapie, die wir, trotz der Unkenntnis der Ätiologie, als eine spezifische bezeichnen müssen.

Auf Grund ausgedehnter Versuche über die Wirkungsweise von Farbstoffen führte ich 1892 das Methylenblau in die Therapie ein. Im Verein mit Guttman konnte ich die parasitizide Wirkung des Methylenblau auf die Malariaparasiten demonstrieren.

Einen neuen Impuls auf dem Arbeitsfeld der experimentellen Chemotherapie gab die Entdeckung der Trypanosomen als Krankheitserreger und die Übertragung der Trypanosomen auf Laboratoriumstiere durch Laveran und Mesnil und deren Versuche, mit arseniger Säure die Trypanosomen zu bekämpfen (1903). Auf Grund jahrelang durchgeführter farbentheoretischer Studien kam ich, nachdem bereits früher das Methylenblau als Spezifikum gegen Protozoen erkannt war, zu einer systematischen Bearbeitung von Farbstoffen, um mit deren Hilfe Protozoenkrankheiten zu bekämpfen. Nach mühevollen langwierigen Versuchen gelangten Shiga und ich zu dem Trypanrot, einem Farbstoff der Benzidinreihe, der Mäuse von Trypanosomen des Mal de Caderas zum größten Prozentsatz zu sterilisieren vermochte (1904). Eine Reihe von Untersuchungen folgte dann, zum großen Teil aus dem Georg Speyerhaus und auch von anderen Autoren, die von ausgezeichneten Erfolgen mit Farbstoffen Zeugnis geben. Es seien hier vor allem Nicolle und Mesnil erwähnt, die das Trypanblau, einen Farbstoff der Benzidinreihe, in die Therapie der Trypanosomiasen einführten, das auch bei Babesien-erkrankungen nach Nuttall und Theiler u. a. eine spezifische therapeutische Wirkung ausübt. Ferner seien noch hervorgehoben das Malachitgrün und Brillantgrün von Wendelstadt und Fellmer, Derivate des Rosanilins von Franke, das Parafuchsin von mir, das Trypanosan von Röhl.

Von weit größerer Bedeutung waren aber die Ergebnisse der Therapie mit Arsenpräparaten. Die Anwendung organischer Arsenpräparate reicht schon sehr weit zurück. Ein besonderes Interesse gewann aber die Arsentherapie erst, als Thomas mit Atoxyl Trypanosomenkrankheiten (1905) und im gleichen Jahre auch Ayres Kopke und Broden u. Rodhain die Schlafkrankheit erfolgreich behandeln konnten. In den Jahren 1906/1907 berichtete R. Koch über seine Heilerfolge mit Atoxyl auf Grund ausgedehnter und systematischer Untersuchungen in Afrika. Und Breinl und Kinghorn waren die ersten, die auch Atoxyl bei Spironemaceenkrankheiten, dem Rückfallfieber, wenn auch mit negativem Resultat, gebrauchten (1906). Im gleichen Jahre gelang es mir im Verein mit Berthelm, die Konstitution des Atoxyls aufzuklären als das Natriumsalz der Paramidophenylarsinsäure, eine Entdeckung, die den Kernpunkt für den weiteren chemischen Ausbau der Arsentherapie bildet. Das Bestreben ging dahin, durch Einführung neuer Gruppen die Giftigkeit des Präparates herabzusetzen, ohne seine therapeutische Leistung

zu beeinträchtigen. Es war ja klar, daß auch, nachdem Schaudinn auf eine vielleicht weit zurückliegende Verwandtschaft der Spiromaceen (Spirochäten) mit den Trypanosomen hingewiesen hatte, auch bei Syphilis, Rückfallfieber und anderen Seuchen mit ähnlicher Ätiologie mit Atoxyl oder anderen Arsenpräparaten systematische Untersuchungen angestellt werden mußten. Und so berichteten Uhlenhuth, Gross u. Bickel zum erstenmal über die guten Heilerfolge mit Atoxyl bei der Hühnerspironemiasis (1907).

Auch hatten im gleichen Jahr die genannten Autoren Versuche mit Atoxyl bei Rekurrens und Syphilis im Gange. Auch bei der menschlichen Syphilis wurde Atoxyl, nachdem es schon 1902 Blumenthal und Schild verwendet hatten, veranlaßt durch die R. Kochschen Erfolge und durch die Studien Schaudinns, von Lassar benutzt (1907). Salmon berichtete im gleichen Jahr zum erstenmal über gute Heilerfolge bei menschlicher Syphilis mit Atoxyl, und seine Untersuchungen wurden (1907) durch Lassar, Uhlenhuth, Hoffmann u. Roscher, Hallopeau, Neisser, Lesser u. a. bestätigt. Es folgen dann viele Mitteilungen über die Wirkung des Atoxyls bei Syphilis. Noch im gleichen Jahr brachten Uhlenhuth, Hoffmann u. Roscher gute Heilergebnisse bei experimenteller Syphilis und beim Menschen. Und Glaubermann berichtete über den Einfluß des Atoxyls bei Rückfallfieber, Untersuchungen, die auf Veranlassung von Uhlenhuth angestellt wurden. 1908 gaben Uhlenhuth u. Manteufel Bericht über das atoxylsaure Quecksilber.

Wesentliche Fortschritte hatte die experimentelle Chemotherapie durch das Tierexperiment zu verzeichnen, wie ja schon oben hervorgehoben wurde, da es Ossola, Parodi und Hoffmann gelang, die Syphilis auf die Kaninchenhoden zu übertragen (1908).

In Verfolgung der schon früher an Farbstoffen gemachten Erfahrungen — die Studien gehen bis in die 80er und 90er Jahre zurück — erlangte die Arsentherapie ganz besonders gute Erfolge. Der Grundgedanke aller dieser Studien, einerlei ob sie auf farbentheoretischem oder therapeutischem Gebiete lagen, der mich bei allen meinen chemisch-biologischen Arbeiten leitete, war der Zusammenhang von Konstitution der chemischen Substanz und Verteilung und Wirkung auf Zelle und Organismus. Und gerade dieser leitende Gedanke, der ja begreiflicherweise auf eine Erklärung des ganzen Wirkungsmechanismus der Arzneimittel hinarbeitete, brachte mich zu der Erkenntnis, chemische und biologische Prinzipien miteinander zu verbinden und sie einem Zweck nutzbar zu machen. Auf diese Weise bildete sich die moderne experimentelle Chemotherapie aus, ein neuer Zweig der Jatrochemie.

Bereits 1902 hatte ich im Verein mit Shiga Versuche mit Atoxyl an Trypanosomen angestellt, gelangte aber zu keinem Resultat, da der Stamm, wie sich später herausstellte, atoxylfest war. Erst die systematischen biologischen Studien bei experimenteller Trypanosomiasis und die chemischen Arbeiten, die Hand in Hand gingen mit den biologischen Ergebnissen, gaben dafür eine Erklärung. Es hatte sich gezeigt, daß besonders die dreiwertigen Arsenverbindungen gegenüber den fünfwertigen eine größere Wirksamkeit besaßen. Und ausgehend vom Atoxyl konnten dann in systematischer Reihenfolge eine Reihe von Arsenverbindungen hergestellt werden, deren wichtigste

Vertreter hier genannt seien: das Arsazetin (1907), das Arsenophenylglyzin (1908) und das Dioxydiamidoarsenobenzol (1909), Salvarsan genannt. Für die ganze Weiterentwicklung der Chemotherapie war von fundamentaler Bedeutung die Entdeckung der arzneifesten Stämme, die zur Theorie der Chemozeptoren geführt hat (1907), einer Theorie, welche die Grundlage bildet für die jetzt allgemein übliche Kombinationstherapie und die über die große Modifikationsfähigkeit insbesondere der Trypanosomen Aufschluß und Richtlinien für neu einzuschlagende Wege gab.

Mit der Entdeckung der Konstitution des Atoxyls wurde einmal der Ausbau einer Arsentherapie chemisch ermöglicht und mit der Entdeckung der arzneifesten Stämme wurde über den Wirkungsmechanismus der Arzneimittel eine Aufklärung gegeben. Diese beiden Tatsachen bilden eigentlich die Fundamente unserer modernen experimentellen Chemotherapie.

Durch die ausgezeichneten toxikologischen und therapeutischen Studien am Tier von Hata wurde das Salvarsan als ein hervorragendes Heilmittel erkannt, das bei geringer Giftigkeit eine hohe therapeutische Wirkung auslöste. Die Hoffnung, auf chemisch-biologischem Wege einmal ein ideales Heilmittel ausfindig zu machen, wurde mit der Herstellung des Salvarsans voll und ganz erfüllt. Es seien nur hier kurz die Krankheiten genannt, auf welche das Salvarsan eine spezifische Wirkung ausübt: die Syphilis, die Framboesie, das Rückfallfieber, die Schlafkrankheit, die Trypanosomiasen vom Tier, die Brustseuche der Pferde und bestimmte Formen der Malaria. Gewisse Modifikationen des Salvarsans, das Neosalvarsan und die Einführung von Schwermetallen in das Molekül durch mich und Karrer, versprechen noch weitere Erfolge sowohl in der einfachen Handhabung als auch in der Therapie.

In den Jahren 1907 und 1908 konnten Mesnil u. Brimont und dann Plimmer über den großen therapeutischen Effekt des Brechweinsteins, den ja schon, wie früher gesagt, Theophrastus Paracelsus als sein „Arcanum“ angesprochen hatte, berichten, und man versuchte dann, nachdem auch über die Wirkung des *Tartarus stibiatus* eine große Anzahl von Untersuchungen bekannt gegeben wurden, auch analog den Arsenverbindungen mit Antimon bestimmte Verbindungen herzustellen. So hatten Kolle, Rothermundt, Hartoch u. Schuermann gute Resultate mit dem Antimontrioxyd. Auch analog den organischen Arsenverbindungen wurden drei- und fünfwertige aromatische Antimonverbindungen geprüft. Uhlenhuth und Huegel berichteten über Erfolge mit derartigen Präparaten, und ebenso auch Kolle und seine Schule. Von diesen Präparaten scheint sich noch am besten das Stibazetin bewährt zu haben, ein Analogon des Arsazetins. Immerhin scheinen aber die Arsenverbindungen im therapeutischen Effekt bei weitem die Antimonpräparate zu übertreffen.

Als ein ausgezeichnetes spezifisches parasitizides Alkaloid hat sich in allerneuester Zeit das Emetin der *Ipecacuanha* bewährt, das vor allem durch Rogers 1912 für die Therapie der Amöbendysenterie nutzbar gemacht wurde. Viele Bestätigungen von Baermann u. Heinemann, Marchoux, Gaide, Bizzard u. a. sprechen dafür,

daß den Alkaloiden in der Therapie wahrscheinlich eine gute Zukunft bestimmt ist.

Bisher wurden vorzugsweise Krankheiten genannt von protozoischer oder protozoenähnlicher Natur, die meist chronischer Art, der Immunotherapie die größten Hindernisse in den Weg stellten, aber einer Chemotherapie zugänglich waren.

Morgenroth und seine Schule übertrugen auf Grund systematischer Untersuchungen mit den trypanoziden und spezifisch auf Malariaplasmodien wirkenden Chininderivaten die chemotherapeutische Methode auf Bakterieninfektionen.

Durch diese neueren Untersuchungen über Chinaalkaloide wurden gewisse Derivate des Chinins bekannt, von denen sich als das beste das Äthylhydrocuprein (Optochin) erwies. Morgenroth und seine Schule hatten gerade mit diesem Präparate zum erstenmal ausgezeichnete Erfolge bei einer bakteriellen Infektion, nämlich bei der Pneumokokkeninfektion, die auch bereits von anderer Seite vielfach bestätigt wurden. Boehneke u. Neufeld wandten eine Kombination mit einer Serumtherapie an und konnten so die Ergebnisse des Tierversuchs noch verbessern. Auch bei *Ulcus corneae* bewährte sich das Äthylhydrocuprein ausgezeichnet. Gegen Malaria scheint das Optochin nach Izar, Nicosia und Baermann das beste Mittel zu sein, welches wir zurzeit besitzen.

Auch Versuche, bei anderen bakteriellen Krankheiten chemotherapeutisch vorzugehen, sind nicht ausgeblieben. Einzelbeobachtungen mit teilweise guten Erfolgen wurden mit Salvarsan bei Milzbrand sowohl experimentell als auch beim Menschen erzielt (Becker, Bettmann u. Laubenheimer, Schuster, Bierbaum). Conradi konnte durch rektale Einverleibung von Chloroformöl Kaninchen, denen Typhusbazillen injiziert waren, günstig beeinflussen, und Hailer, Ungermann und Rimpau hatten hier mit halogensubstituierten Aldehyden ebenfalls Erfolge. Nicht unerwähnt mögen auch die Arbeiten von v. Linden mit Kupferverbindungen bei experimenteller Tuberkulose bleiben.

Auch Krankheiten unbekannter oder zweifelhafter Ursache, wie malignen Geschwülsten, hat man versucht, auf chemischem Wege beizukommen. Doch ist hier der Weg einer chemotherapeutischen Behandlung weit schwieriger, da nicht, wie bei Bakterien und Protozoen körperfremde, sondern körpereigene Zellen getroffen werden müssen. Spezifische, nur auf pathologisch veränderte Zellgruppen gerichtete Heilmittel ausfindig zu machen gehört mit zu den schwierigsten Problemen der Chemotherapie. Dennoch wurden auch auf diesem Gebiete einzelne Erfolge erzielt. Besondere Erwähnung verdienen das Eosin-Selen von A. v. Wassermann, Keysser, M. Wassermann u. v. Hansemann, das auf Mäusetumoren von gutem Einfluß war, ferner die radioaktiven Substanzen (Czerny), das Cholin (Werner u. Szécsi), die komplexen Metallverbindungen (Neuberg, Caspari u. Loehe) u. a. m.

Wie dieser kurze und knappe Überblick, der nur einige wichtige Daten aus der Entwicklung der Chemotherapie herausgreift, zeigt, hat die moderne Chemotherapie noch berechtigte Hoffnung, auf Grund therapeutisch-biologischer Studien zum Wohle der Menschheit sich weiter zu entwickeln.

2. Untersuchungsmethodik und Technik.

Bei der grundlegenden systematischen Bearbeitung chemischer Substanzen auf ihre Wirkung hin, die sie sowohl auf die Zellen des Organismus, als auch auf die körperfremden Zellen, Parasiten und Krankheitserreger auslösen, hat sich naturgemäß auch eine besondere Untersuchungstechnik und -methode ausgebildet, die es im Tierversuch ermöglicht, in großen Versuchsreihen alle Bedingungen eines Präparates auszunutzen, die „Vorarbeit für die praktische Erprobung“. Viele Faktoren kommen bei der Wirkung chemischer Agentien auf den menschlichen und tierischen Körper in Betracht. Es wird auch viel davon abhängen, in welcher Weise man die Substanz dem Organismus zuführt, auf dem Luftweg oder per os, oder subkutan, oder intravenös, oder rektal usw.

Gasförmige Körper werden von der Lunge aus resorbiert, feste Substanzen werden erst im Körper gelöst werden müssen, wenn auch vom Darne aus eine Aufnahme fester Körperchen möglich ist. Im allgemeinen unterliegen die per os aufgenommenen Substanzen der Einwirkung der Sekrete zahlreicher und verschiedener Drüsen. Auch kommt es darauf an, ob ein einverleibtes Präparat in den Körpersäften, der Lymphe und dem Blute löslich ist. Viele Mittel erweisen sich als indifferent, sie durchlaufen den Organismus wie ein Filter und werden, durch Haut und Niere unverändert, ohne eine Wirkung ausgelöst zu haben, ausgeschieden. Andere Mittel dagegen haben sich als sehr different erwiesen; sie wirkten zum Teil nur auf Körperflüssigkeiten, zum Teil traten sie nur mit bestimmten Zellgruppen und Organen in Verbindung. Neutralrot färbt bestimmte Granula der Zelle, Eosin färbt das Gewebe des Körpers ziemlich gleichmäßig, das Methylenblau hat eine spezifische Verwandtschaft zu den Nervenfasern usw. So habe ich schon vor vielen Jahren unter Farbstoffen je nach der Verwandtschaft, die sie zu bestimmten Zellen oder Körperflüssigkeiten oder Zellkomponenten hatten, polytrope, neurotrope, lipotrope unterschieden. Methylenblau wäre demnach ein typisch neurotroper Farbstoff, der, vital angewandt, unter dem Mikroskop den Verlauf der feinsten Nervenfasern kennzeichnet. Das Eosin wäre polytrop zu nennen, da es mit dem gesamten Körpergewebe in Verbindung tritt. Ebenso wie Farbstoffe eine bestimmte Verwandtschaft zu Zellen oder Körperflüssigkeiten haben, so gibt es auch andere Substanzen und Arzneimittel, die ihre Tropic auf ganz bestimmte Zellen richten. Und hier sind es im besonderen Maße die körperfremden Zellen, die Bakterien, Protozoen, Würmer und andere Parasiten oder Krankheitserreger, die getroffen werden müssen. Chemikalien mußten auch vorhanden sein, die eine besondere Affinität zu diesen Zellen besaßen. Derartige Körper ausfindig zu machen, ist die erste Aufgabe der Chemotherapie.

Alle Stoffe aber, die wir in der Chemotherapie verwenden, sind mehr oder weniger giftige Stoffe, die nicht wie die verschiedenartigen Antikörper vom Körper selbst produziert werden, ausschließlich parasitotrope Eigenschaften besitzen und Organismus und Organe unberührt lassen, sondern Substanzen, die in gewissen Dosen gegeben, auch den Organismus schädigen können. Solche Stoffe, die in besonderem Maße von den Bakterien und Parasiten verankert werden, also mit anderen Worten, zu diesen eine große Verwandtschaft zeigen, werden auch parasitenabtötende Wirkung haben: „Corpora non agunt nisi

fixata“, ein wichtiger Grundsatz, der das ganze Gebiet der Chemotherapie beherrscht.

Die Parasitotropie muß zur Organotropie in einem richtigen Verhältnis stehen. Dieser therapeutische Koeffizient, den man durch den Quotienten von Dosis curativa zur Dosis tolerata (toxica) $\frac{C}{T}$ ausdrückt, gibt den Heilwert eines Präparates zahlenmäßig an. Je höher natürlich der Koeffizient ist, um so besser ist auch ein Präparat in seiner therapeutischen Wirkung. Einmal wird dies von den abzutötenden Parasiten oder Bakterien abhängen, dann aber auch von der betreffenden Tierart, die man behandelt. Die Dosen variieren immer sehr je nach Art des Parasiten und nach Art des zu behandelnden Tieres. Bei einer Salvarsanbehandlung der Hühnerspironemiasis ist die Dosis tolerata ungefähr 50mal so groß als die Dosis curativa, ein äußerst günstiger Quotient, den man in der praktischen Chemotherapie als ideal bezeichnen muß. Die Toxizitätsprüfung erfolgt naturgemäß nach der Anwendungsform, oder wenn sich die Anwendungsformen verschieden gestalten, so wird auch die Toxizitätsprüfung sich stets danach zu richten haben (intravenös, intrakutan, subkutan, intramuskulär, per os usw.).

Bei der Bestimmung sowohl der toxischen Dosis, resp. der noch eben erträglichen Dosis, Dosis tolerata, als auch der Heildosis, Dosis curativa, gibt man den Tieren ganz bestimmte abgewogene Mengen des Heilmittels, auf eine Gewichtseinheit, auf Gramm oder Kilogramm oder auf allgemeine Durchschnittsgewichte, wie bei Maus oder kleineren Vogelarten, berechnet, und zwar in abgestufter Reihenfolge. Wenn man mit gut löslichen, intravenös oder subkutan zu injizierenden Substanzen zu tun hat, so ist es ein leichtes, bei Anwendung abgestufter Lösungen den Grenzwert pro Gewicht zu geben. Etwas schwierig gestaltet sich die Bestimmung des therapeutischen Koeffizienten bei einer Einverleibung des Heilmittels „per os“. Die Methode besteht darin, daß man den Tieren abgewogene Mengen der Substanz in ein für die betreffende Tierart auch schmackhaftes Futter verrührt. Die mit dem Futter aufgenommene Menge läßt sich auch bei dieser Methode wenigstens annähernd berechnen, indem man sich einmal von der Aufnahme des Futters überzeugt, dann auch die Gewichtszu- oder -abnahme kontrolliert. Außerdem hat man in der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung der Organe bei tödlichen Dosen stets eine Kontrolle über die Wirkungsweise der aufgenommenen Substanzen. Bei Farbstoffen läßt sich meist sehr gut die Aufnahme durch Verfärbung des Urins und der Kotes feststellen. Gerade bei der Verfütterungsmethode sind stets mehrere Versuchsreihen nötig, um gute Durchschnittsergebnisse zu erreichen, da die Methode ja begreiflicherweise nicht so exakt ausfallen kann, wie eine Injektionsmethode.

Eine der besten und einfachsten Fütterungsmethoden für Maus und Ratte ist meine Kakesfütterung. Dem gemahlene Kake wird in abgestuften Gewichtsmengen (ein Kake mit 8 g berechnet) die Substanz in Lösung beigemischt und gut verrührt. Der Kakesbrei wird dann gleichmäßig ausgebreitet, in kleine Stückchen geschnitten, getrocknet, und in besonderen Futtertrögen den Tieren gegeben. Notwendig ist, daß den Mäusen oder Ratten gleichzeitig auch Wasser in besonderen

Trögen gegeben wird. Sehr einfach und leicht läßt sich ein therapeutischer Koeffizient bei einer Dosierung per os durch die Markssche Sondenfütterung bestimmen. Hierbei wird die gelöste Substanz mittels Sonde direkt in den Magen gebracht.

Für intravenöse Injektionsmethoden bei kleinen Laboratoriumstieren, Maus und Ratte, habe ich ebenfalls schon vor vielen Jahren eine ausgezeichnete Methode angegeben, die auch für multiple intravenöse Injektionen die einzige Methode darstellt. Die Injektionen werden an einer der beiden seitlichen Schwanzvenen von Ratte oder Maus ausgeführt. Um die Nadel leicht einführen zu können, wird der Schwanz für einen Augenblick in erwärmtes Wasser (auf ca. 55° C erwärmt) gebracht. Die Erwärmung hat ein Ausdehnen der Venen zur Folge, die es gestattet, leicht die Nadel einzuführen.

Bei allen diesen Versuchen, Toxizitätsbestimmungen vornehmlich, muß man darauf achten, daß sich die Laboratoriumstiere durch Sauberhalten der Gefäße und durch gute Fütterung in einem gesunden und munteren Zustand befinden. Kranke oder kränkliche Tiere sind selbstverständlich von vornherein auszuschalten. Auch ist eine genaue Kenntnis des Infektionsverlaufes bei den Versuchstieren notwendig und bei Bestimmung der Dosis curativa sind tägliche, wenn nicht stündliche, Kontrollierungen des Infektionsverlaufes notwendig, um ein richtiges Urteil über den Heilwert eines Präparates zu gewinnen. Handelt es sich um leicht zu kontrollierende Blutinfektionen, wie bei den Trypanosomiasen oder bei Rückfallfieberinfektionen, so wird die Untersuchung keine Schwierigkeiten ergeben. Bei Infektionen der Organe dagegen werden unter Umständen Punktionen nötig sein, oder zwecks Diagnose werden aus doppelten Versuchsreihen hin und wieder die Tötung eines Tieres und die Untersuchung post mortem nötig werden. Auch die Wirkung des Präparates auf die Krankheitserreger, eventuell eingetretene Veränderungen im Parasiten, sind zu beachten, da sie Rückschlüsse auf die Wirkung der Substanz erlauben. Eine genaue und übersichtliche Protokollführung über Infektionsverlauf, Toxizitätsbestimmung und Heilerfolge werden dem Untersucher und dem Leser über den Wert oder den Nachteil eines Präparates eine einwandfreie Beurteilung gestatten. Unter Verfolgung der eben kurz skizzierten Methoden und auf Grund systematischer Heil- und Toxizitätsprüfungen wird es dem Praktiker denn auch möglich sein, seine Therapie mit einem neuen Mittel einzuleiten. Die experimentelle Vorarbeit im Laboratorium gibt ihm die einzig wertvollen Anhaltspunkte und Richtlinien.

3. Allgemeine Grundprinzipien der Chemotherapie.

Serumfestigkeit.

Es ist klar, daß chemische Agentien dadurch, daß sie Parasiten abtöten, auch Antikörper produzieren. Das Heilmittel und die Antikörperbildung bilden zwei wesentliche Komponenten in der Chemotherapie. Bei einer starken Antikörperwirkung sind unter Umständen nur sehr kleine Heildosen der chemischen Substanz nötig, um eine Sterilisatio magna zu erreichen. Ein klassisches Beispiel ist die Therapie der Framboesie. Mit einmaligen großen Dosen werden innerhalb kurzer Zeit die Krankheitserscheinungen beseitigt, und die

Krankheit auch, wie man durch die Wassermannschen Reaktion nachweisen kann, geheilt. Bei Anwendung kleiner Dosen werden ebenfalls die Krankheitserscheinungen beseitigt, jedoch nicht so schnell, und die Krankheit geht langsamer der Heilung entgegen. In beiden Fällen wird die Sterilisatio magna des ganzen Organismus erreicht. Im ersten Fall hat vielleicht die einmalige größere Dosis ausgereicht, fast alle Parasiten (*Treponema pertenuis*) abzutöten, so daß eine Antikörperwirkung eine untergeordnetere Rolle spielte. Im zweiten Fall dagegen erlag die Nachlese der Parasiten, die nicht vom Heilmittel getroffen wurden, der erzeugten Antikörperwirkung.

Es kommt aber gar nicht selten vor, daß sich besonders ein Krankheitserreger protozoischer Natur der parasitiziden Wirkung der Antikörper zu entziehen vermag. Die Erreger wissen sich den Antikörpern so anzupassen, daß sie machtlos werden, mit anderen Worten, „die Parasiten sind serumfest geworden“.

Die Zelle besitzt Partialfunktionen, der Parasit also besondere Zellkomponenten, die einmal nur den einfachsten Funktionen, wie der Aufnahme von Fettsubstanzen und Zuckerarten, dienen, dann aber gibt es auch solche Komponenten, die wohl der Aufnahme komplizierter Stoffwechselprodukte dienen, die aber auch spezifische Antikörper im Blut erscheinen lassen. Alle derartigen Zellkomponenten, die demnach befähigt sind, Nährstoffe aufzunehmen und zu assimilieren, habe ich als „Nutrizoptoren“ bezeichnet.

Die serumfesten Parasiten müssen in der Art ihrer Nutrizoptoren von ihren ursprünglichen Ausgangsformen aber sehr verschieden sein. Der Nutrizopter, der in der Weise zur Geltung kommt, daß er in Form von charakteristischen Antikörpern in das Blut tritt, muß diesen serumfesten Parasiten fehlen. Tötet man beispielsweise Trypanosomen mit einem chemischen Heilmittel wie mit Salvarsan oder Trypanblau ab in einer Maus, so hat das Serum durch die Antikörper eine abtötende Wirkung auf die Trypanosomen. Wurde die Heilung der Maus mit ungenügenden Dosen herbeigeführt, so macht man die Beobachtung, daß nach einer längeren oder kürzeren Zeit im Blute der Maus von neuem Trypanosomen auftreten, die durch das Serum nicht mehr abgetötet werden können. Die wieder auftretenden Trypanosomen haben sich einmal der parasitiziden Wirkung des Heilmittels, sei es in feinsten Kapillaren, sei es in Organen versteckt, entziehen können, konnten aber auch der Antikörperwirkung aus dem Wege gehen. Durch Anpassung an die Antikörper können sie nach geraumer Zeit wieder im Blut erscheinen. Ein derartig wiederauftretender Stamm wird dann als Rezidivstamm bezeichnet. Auf neue gesunde Mäuse gebracht, gehen solche Rezidivstämme ebenso schnell an wie der normale Ausgangsstamm und führen auch ebenso schnell den Tod herbei. Eine derartige Abänderung, wie die Serumfestigkeit, ist nicht oberflächlicher Art und wohl charakterisiert durch ihre Festigkeit gegen die durch den Ausgangsstamm erzeugten Antikörper. Sie wird beibehalten und vererbt sich durch viele Passagen hindurch. Die Erklärung liegt im folgenden:

„Eine einheitliche Gruppierung „A“ ist in dem Ausgangsstamm enthalten. Werden die Trypanosomen abgetötet und aufgelöst, so wirkt diese Gruppierung „A“ als Antigen und bildet einen Antikörper, der seiner Entstehung nach Verwandtschaft zur Gruppe „A“ hat. Die

Trypanosomen werden diesen Antikörper „A“, wenn sie mit demselben zusammengebracht werden, verankern. Dabei kann der Parasit die biologische Abänderung erfahren, die zum Rezidivstamm führt. Die ursprüngliche Gruppierung „A“ verschwindet, und dafür tritt eine neue Gruppierung „B“ auf. Man kann das auch experimentell sehr gut demonstrieren, indem man eine Maus durch eine sterilisierende Dosis heilt, Maus 1; eine zweite, Maus 2, wird nur inkomplett geheilt mit einer ungenügenden Dosis, so daß ein Rezidivstamm auftritt. Impft man vom Rezidivstamm auf eine neue Maus und auch auf die absolut geheilte Maus 1, so werden beide Mäuse, die reinfizierte Maus 1 und die neue gleich schnell der Infektion erliegen. Die Maus 1, reinfiziert mit dem eigenen Ausgangsstamm mit der Gruppierung „A“, geht aber zunächst nicht an. Die beiden Stämme, Ausgangsstamm und Rezidivstamm, sind demnach desidentisch.“

Bei der Erzeugung von Rezidivstämmen, die sich nach vorhergehender Betrachtung als biologisch verschieden erweisen müssen, kann es vorkommen, daß gelegentlich der Ausgangsstamm oder der eine oder andere Rezidivstamm wieder auftreten. Mit anderen Worten, eine „alte“ Gruppierung z. B., wenn wir sie fortlaufend mit A, B, C usw. bezeichnen wollen, „A“ (Ausgangsstamm), tritt wieder in Funktion. Dieser Fall ist aber nur dann möglich, wenn die zu dieser Gruppierung „A“ passenden Antikörper „A“ nicht mehr vorhanden sind, d. h. der eine oder andere Antikörper kann mit der Zeit aus dem Blute verschwinden (Tabelle 2). Dadurch kann es auch gelegentlich wieder zum Auftreten eines Ausgangs- oder früheren Rezidivstammes kommen. Auch Mischstämmen, die, isoliert untersucht, in ihren Gruppierungen immunisatorisch verschieden sind, können unter Umständen auftreten. Bei der experimentellen Trypanosomiasis hatten Roehl und Gulbranson in der Maus eine Reihe von Rezidivstämmen (8) erzielt. Durch weitere Untersuchungen von Ritz wurde der Nachweis erbracht, daß, ausgehend von „einem“ Ausgangsstamm, in der Maus selbst 20 verschiedene Rezidivstämmen (Tabelle 1) möglich sind. Es hat sich dabei gezeigt, daß meine früheren Anschauungen über „Plurionen“, d. h. Trypanosomen, die gleichzeitig verschiedene Rezeptoren (2—3) enthalten, nicht haltbar sind. Es handelte sich vielmehr um das gleichzeitige Auftreten von verschiedenen Trypanosomenstämmen, was durch die Oehlersche Isolierungsmethode festgestellt werden konnte.

Impft man eben genannte Mischstämmen ab und führt sie durch weitere Passagen, so kann der eine oder andere Stamm im Mischstamm dadurch, daß er eine besonders geeignete Lebensfähigkeit besitzt, mit der Zeit die übrigen Stämme überwuchern. Diese Überwucherung, die also ein Kampf ums Dasein darstellt, wurde bereits früher von verschiedenen Autoren nachgewiesen. So haben Werbitzki und Kudicke festgestellt, daß in Mischstämmen von blepharoplastlosen und normalen Trypanosomen mit der Zeit die blepharoplastlosen durch die normalen überwuchert und schließlich ganz verdrängt werden. Einheitliche Rezidivstämmen dagegen ließen sich, wie ich es auch schon vor einer Reihe von Jahren betonte, unverändert durch viele Jahre weiterzüchten. Dabei ist zu beachten, daß die Passagen in der Maus gemacht wurden. Der Nutrizeptor eines Rezidivstammes kann sich bei einer Passage durch ein anderes Tier plötzlich ändern.

Arzneifestigkeit, Chemozeptoren.

Außer solchen Gruppierungen, die, wie gesagt, vornehmlich der Aufnahme von Nährstoffen dienen, „Nutrizeptoren“, besitzt das Protoplasma aber auch noch andere Gruppierungen, die imstande sind, gewisse chemische Substanzen zu verankern. Derartige Zellkomponenten nenne ich „Chemozeptoren“. Daß es sich dabei um eine präformierte Funktion handelt, konnte erst auf einem Umwege, der über die sogenannten „arzneifesten“ Stämme führte, erwiesen werden. Zur Aufklärung dienten drei Klassen von verschiedenen Heilstoffen:

1. Die Gruppe der Arsenikalien, arsenige Säure, Atoxyl, Arsazetin und Arsenophenylglyzin, Salvarsan und Neosalvarsan und Antimonialien.
2. Die Gruppe der sogenannten Azofarbstoffe, das Trypanrot und das Trypanblau.
3. Bestimmte basische Triphenylmethanfarbstoffe, Fuchsin, Methylviolett, Malachitgrün u. a.

Gegen diese therapeutisch gut wirkende Substanzen konnten durch sukzessive Behandlung besondere Trypanosomenstämme gezüchtet werden, die selbst durch höchst erträgliche Dosen nicht mehr beeinflußt werden konnten. Die Trypanosomen wurden arzneifest. Ein derartig gefestigter Stamm behielt die einmal angenommene Eigenschaft auch bei weiteren Passagen bei.

Ferner zeigte sich, daß ein gegen Fuchsin gefestigter Stamm nicht allein fest gegen das Fuchsin war, sondern auch gegen alle Verwandte des Fuchsins, so z. B. gegen Malachitgrün.

Auch die gegen die sauren Azofarbstoffe aus der Benzopurpurinreihe gefestigten Trypanosomen waren gegen die ganze Gruppe dieser Farbstoffe gefestigt, und die gleiche Spezifität war auch bei arsenfesten Stämmen vorhanden.

Damit war bewiesen, daß in der Zelle drei streng voneinander verschiedene Gruppierungen vorhanden sein mußten, drei streng voneinander geschiedene Zellfunktionen, da die eine Festigkeit nicht eine Festigkeit gegen die andere Klasse zur Folge hatte. Es mußten also in der Zelle Chemozeptoren vorhanden sein, die für eine bestimmte Klasse von Chemikalien eine besondere Verwandtschaft besitzen. Die Festigkeit konnte nur dann entstehen, wenn der Chemozeptor eine nur rein chemisch zu denkende Herabminderung der Affinität zur betreffenden Arznei oder besser zu der an dem Heilstoff befindlichen Gruppierung erfährt.

Diese Tatsachen lassen sich auch *in vitro* gut veranschaulichen. Ein arsenempfindlicher Trypanosomenstamm hat zur Abtötung weit geringere Mengen von Arsenikalien nötig, als ein arsenfester Stamm.

Wichtigstes Grundprinzip der Chemotherapie (Funktion der Chemozeptoren).

Auf Grund systematischer Untersuchungen gelangte ich zu der Anschauung, daß die Wirkung der Heilmittel nur auf der Funktion der Chemozeptoren beruhe. So werden ein Arsenozeptor, der nur dreiwertiges Arsen an sich zieht, ein Azetikozeptor, der den Essigsäure-

rest des Arsenophenylglyzins fesselt, ein Orthoamidophenolzeptor, der das Salvarsan bindet, unterschieden und andere mehr. Eine genaue Kenntnis der verschiedensten Chemozeptoren, die nur auf Grund systematischer experimenteller Untersuchungen möglich ist, bildet die Voraussetzung einer erfolgreichen Chemotherapie.

Aus Versuchen mit zwei verschiedenen arsenfesten Trypanosomenstämmen, von denen der eine mit p-Amidophenylarsinsäure und deren Azetylprodukte („fünf“wertige Arsenderivate) ad maximum behandelt und auf diese Weise gegen eine Reihe von Arsenikalien gleichzeitig gefestigt wurde, der andere durch Behandlung mit einer anderen Arsenverbindung „Arsenophenylglyzin“ („drei“wertiges Arsenderivat) gegen dieses Arsenpräparat gefestigt wurde, ging hervor, daß ganz bestimmte Gruppierungen des chemischen Moleküls von bestimmten Rezeptoren des Protoplasmas gefesselt werden. Der zweite Arsenstamm (aus dem ersten hervorgegangen) konnte, mit Arsenophenylglyzin zusammengebracht, im Reagenzglas länger am Leben bleiben als der erste Arsenstamm. Nicht nur die Arsengruppe wurde durch den Arsenzeptor gebunden, sondern auch andere Gruppierungen. Beim Arsenophenylglyzin und ähnlichen Verbindungen, wie der Arsenophenoxyessigsäure, muß der Essigsäurerest die Gruppierung sein, die außer der Arsengruppierung in Betracht gezogen werden muß, ein Azetikozeptor.

In Anlehnung an die Anschauungen über Toxine unterscheidet sich bei den komplizierter gebauten synthetischen Arzneistoffen haptophore und toxophore Gruppen, die nicht direkt miteinander verknüpft sind, sondern als Reste, nach Art der Seitenketten, an das chemische Molekül angegliedert sind. Eine haptophore Gruppe, wie z. B. der oben erwähnte Essigsäurerest des Arsenophenylglyzins oder der Orthoamidophenolrest des Salvarsans, verankert sich an dem entsprechenden Chemozeptor der Zelle, und entspricht gleichsam der Spitze eines Pfeiles, das Bindeglied, der Benzolkern, ist der Schaft des Pfeiles, und die Giftgruppe, die toxophore Gruppe, ist das am Pfeil angebrachte Gift, beim Salvarsan oder beim Arsenophenylglyzin wäre das Gift der dreiwertige Arsenrest.

Schon vor 16 Jahren hatte ich bereits auf Grund chemisch biologischer Studien die gleiche Anschauung in dem Vortrag vom Jahre 1898 „Über die Beziehungen von chemischer Konstitution, Verteilung und pharmakologischer Wirkung“ vertreten (vgl. Leyden-Festschrift 1902). Ausgehend von dem Standpunkt, daß für die Verteilung körperfremder Substanzen im Organismus die Gesamtstruktur entscheidend ist und innerhalb der Gruppentypen Modifikationen der Einzelkomponenten in weiten Grenzen möglich sind, woraus sich eine neue Methode synthetisch-chemischer Pharmakologie ergibt, schloß ich meinen Vortrag mit folgenden Worten:

Will man Organotherapie in diesem Sinne treiben, so wird man zuerst solche Körperklassen aufzusuchen haben, die zu einem bestimmten Organ eine besondere Verwandtschaft haben. Hat man solche Körperklassen aufgefunden, so wird man sie sozusagen als „Lastwagen“ benutzen können, um therapeutisch wirksame Gruppen dem be-

treffenden Organ zuzuführen. Daß man dabei bei der Wahl dieser Gruppen an bestimmte Grenzen gebunden ist und alle Substituentien, welche selber Einfluß auf den distributiven Charakter haben, z. B. Säurereste, vermeiden muß, ist selbstverständlich usw.“

Dieses Prinzip bildet die Grundlage unserer modernen experimentellen Chemotherapie und führte zu der später so erfolgreichen Arsensynthese, die das Dioxydiamidoarsenobenzol brachte. Eines ähnlichen Vergleiches haben sich dann auch später andere Autoren bedient. So hat v. Wassermann unter Anlehnung an diese Grundsätze auf Grund obigen Prinzips die chemotherapeutische Wirkung des Eosin-Selens auf die Mäusetumoren zu erklären versucht.

Während ich in dem oben zitierten Vortrag nur von Verwandtschaften der Organe und Chemikalien sprach, habe ich später durch ein systematisches experimentelles, chemisch-biologisches Studium diese Verwandtschaften noch näher definiert durch die Funktion der Chemozeptoren. Sie ist eine ganz bestimmte und hängt sehr von den verschiedenen Gruppierungen im chemischen Molekül und der Beschaffenheit des Parasiten ab.

Direkte und indirekte Wirkung.

Die Arzneimittel können nun sehr verschieden auf den Parasiten einwirken; es gibt solche, die *in vitro* die Parasiten abtöten, dagegen im Tierkörper gar keine Wirkung auslösen, womöglich den Organismus schädigen, mehr organotrop als parasitotrop sind, wie das Sublimat. Dann ist eine Therapie unmöglich.

Die Substanz kann aber sowohl *in vitro* als auch *in vivo* eine energische Wirkung auf den Parasiten haben, wie z. B. der Brechweinstein oder das Äthylhydrocuprein (Optochin), dann tritt das Medikament direkt mit dem Parasiten in Verbindung.

Die Substanz kann aber *in vitro* unwirksam bleiben, *in vivo* dagegen, wie z. B. das Atoxyl, eine ausgezeichnete therapeutische Wirkung auslösen. Dann spricht man von einer indirekten Wirkung, die aber wiederum zweierlei Art sein kann.

Bei einer Therapie mit Atoxyl wird das fünfwertige Atoxyl im Körper reduziert in eine ungesättigte dreiwertige Form, so daß es dann dem auf ein dreiwertiges Arsen eingestellten Arsenozeptor möglich ist, in Funktion zu treten und auf diese Weise die Beeinflussung der Parasiten zustande kommt. Die andere Art der Einwirkung besteht in einer nur scheinbar indirekten Einwirkung. Viele Substanzen, basische Farbstoffe, dreiwertige Arsenikalien, wie das Trypanrot, das Arsenophenylglyzin, das Salvarsan u. a. töten die Trypanosomen oder Spirochäten *in vitro* nicht ab, dagegen im Tierkörper. Auch hier hat das Experiment Aufschluß gegeben. Werden Trypanosomen im Reagenzglas mit therapeutisch vollkommen unwirksamen Dosen zusammengebracht, so werden die Trypanosomen und ebenso auch Spirochäten scheinbar in gar keiner Weise alteriert. Die Bewegung und die Gestalt bleiben erhalten, wie in Kontrollen mit normalen, nicht mit den Heilmitteln versetzten Parasiten. Wäscht man die *in vitro* behandelten Parasiten in der Zentrifuge mehrmals gut aus, so daß kaum mehr etwas vom Medikament in der Aufschwemmung vorhanden ist, und injiziert dann Mäuse, so wird eine Infektion nicht

zustande kommen. Die Kontrollen werden dagegen sofort infizieren. Der Effekt ist ein anderer, wenn mit arzneifesten Trypanosomen oder Spirochäten experimentiert wird. Hier sind die Substanzen ohne Einfluß auf die Parasiten, da eine starke Aviditätsverminderung, d. h. eine Einziehung der Chemozeptoren eingetreten ist. Solche Versuche zeigen eklatant, daß die Wirkung dennoch eine direkte sein muß und daß bereits *in vitro* gewisse Substrate des Plasmas das Medikament verankerten. Es können ja Substrate getroffen sein, die mit der Fortpflanzung zusammenhängen und diese unterbinden, dagegen Bewegung und Gestalt unberührt lassen.

Auch andere Versuche, die mit bestimmten orthochinoiden Farbstoffen angestellt wurden, zeigten, daß die Chemozeptoren nicht diffus im Protoplasma der Zelle verteilt sind, sondern daß die Unterschiede zwischen den einzelnen Zellkonstituenten von großem Einfluß auf die Chemozeptoren sind. So kann man bei der Einwirkung von Farbstoffen der Akridin-, Pyronin- und Oxazinreihe auch mikroskopisch ganz bestimmte Angriffsstellen nachweisen. Die betreffenden Substanzen bringen in Mäusen bei Trypanosomen den Blepharoplasten zum Verschwinden. Nebenbei bemerkt, lassen sich auch arsenfeste Trypanosomenstämme durch Farbstoffe der Oxazinreihe *in vitro* von arsenempfindlichen unterscheiden, ein Umstand, der die Tatsache, daß auch chemisch-physikalisch im Plasma der arzneifesten Stämme eine biologische Umbildung stattgefunden haben muß, direkt dem Auge demonstriert. Arsenfeste Trypanosomen leben länger, *in vitro* mit Oxazinfarbstoffen zusammengebracht und färben sich erst, wenn sie abgestorben sind. Arsenempfindliche dagegen färben sich bereits vital und werden sehr bald abgetötet.

Mutative Festigung.

Eine Arzneifestigkeit kann zustandekommen durch eine lange Generationen hindurch fortgesetzte Beeinflussung durch Arzneimittel, also durch progressive Gewöhnung zahlreicher Parasitengenerationen. Daß das aber nicht immer der Fall ist, haben Versuche mit bestimmten Substanzen gezeigt, gerade mit Farbstoffen der Akridin-, Oxazin- und Pyroninreihe. Die Behandlung von Trypanosomen mit diesen Farbstoffen hatte, wenn man darauf ausging, gegen diese Farbstoffe gefestigte Stämme zu züchten, gleichzeitig eine Festigung gegen Arsenikalien zur Folge. Es ging daraus hervor, daß der Arsenozceptor nicht nur die eine Funktion hatte, das Arsen und die nächstliegenden Metalle an sich zu reißen, sondern auch, daß er eine viel weitgehendere Funktion, eine große Reihe von orthochinoiden Substanzen zu fesseln, besitzen muß. Der Arsenozceptor muß also eine chemische, auch auf Orthochinone abgepaßte Zwinde sein. Auch mit anderen Präparaten kann man sozusagen mutativ durch einmalige Behandlung festigen. Die Festigung mit den oben erwähnten Farbstoffen geht ziemlich schnell, fast mutativ vor sich, auch mit anderen Substanzen, z. B. mit dem Kondensationsprodukt aus p-Oxymetaamidophenylarsenoxyl + Resorcyaldehyd kann man mit einmaliger Behandlung von Trypanosomen einen arsenfesten Trypanosomenstamm erzeugen.

Es wird demnach darauf ankommen, in welcher Weise ein Arzneimittel an die Zelle gebunden wird, ob nur vorüber-

gehend, oder dauernd, oder nur für bestimmte Zeit. Zur Erklärung solcher sozusagen mutativ gefestigter Stämme habe ich „Zellhafter“ und „Zellspringer“ unter den Arzneimitteln unterschieden. Zellhafter, kleine giftige Kugeln, werden eine dauernde Beeinflussung des Rezeptorenapparates auslösen, wie Verminderung der Avidität, Zellspringer, wie das Atoxyl, Salvarsan usw., große Kugeln aus hartem, giftigem Material töten oder verwunden den Parasiten, werden aber niemals eine chemisch resorptive Störung verursachen.

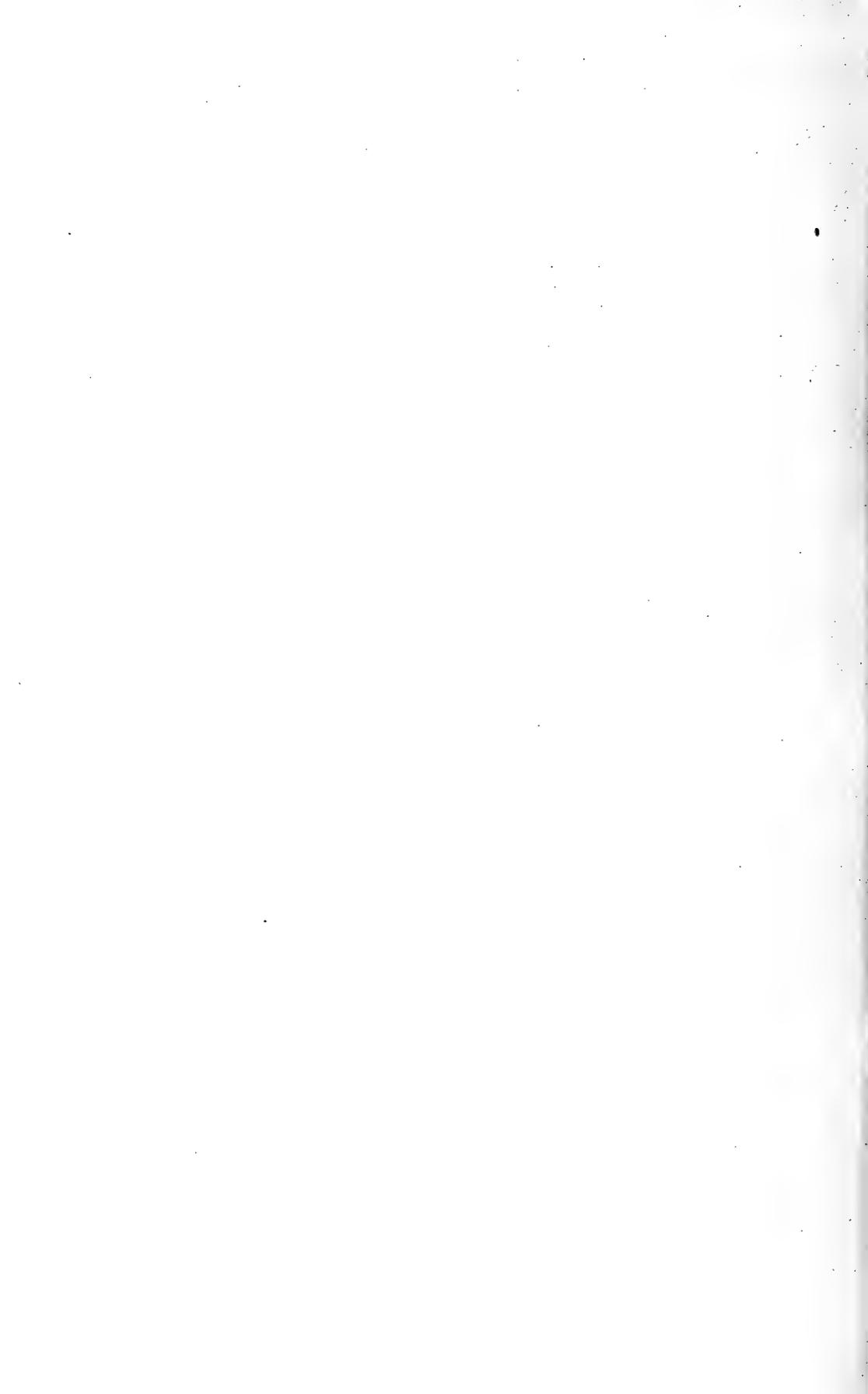
Kombinationstherapie.

Aus allen diesen Grundprinzipien allgemeiner Art geht schon hervor, daß man bei einer Bekämpfung einer Krankheitsursache, besonders bei schwer zu beeinflussenden Fällen, zu einer Kombinationstherapie schreiten muß. Je mehr verschiedenartige Chemozeptoren im Parasiten vorhanden sind, um so günstiger wird sich auch eine Therapie mit verschiedenen Mitteln gestalten können. Das strategische Prinzip „Getrennt marschieren und vereint schlagen“, wird zum Prinzip der Kombinationstherapie. Dabei muß man darauf achten, daß man stets möglichst verschiedenartige Heilmittel verwendet, die kaum oder am besten gar keine Verwandtschaft miteinander haben. Man wird nicht ein Arsenpräparat mit einem anderen Arsenpräparat vereinigen, sondern mit einem Farbstoff oder einem anderen Mittel, wie Chininderivate, Tartarus stibiatus usw. Schon in der Praxis hat sich ja dieses Prinzip bewährt, man kombiniert allgemein Salvarsan mit Quecksilber und Jod bei Syphilis, bei Malaria Chinin mit Arsen, bei Trypanosomiasen Arsen, Antimon mit Farbstoffen und Chinaalkaloiden und schließlich kombiniert man auch Chemotherapie mit der Serumtherapie, da erstere, wie Versuche gezeigt haben, sogar eine Antikörpererhöhung zur Folge haben kann.

Wie aus dieser kurzen Darstellung der experimentellen Chemotherapie hervorgeht, handelt es sich vor allem um eine exakte experimentelle Auswertung der Heilmittel im Laboratorium, nicht nur auf Heilwirkung und Giftigkeit, sondern auch auf den Wirkungsmechanismus, um die Auffindung der wichtigsten chemischen Gruppierungen und der mit den Gruppierungen verwandten Chemozeptoren. Erst auf diese systematischen Untersuchungen gestützt ist auch eine systematische Bearbeitung und der ganze weitere Aufbau der Chemotherapie möglich.

Erklärung zu den Tabellen:

Jeder Stamm (Kegel) ruft eine spezifische Antikörperbildung hervor (Kurven). Die jeweils auftretenden Rezidivstämme sind immunisatorisch verschieden (I., II. usw.). Die Antikörperbildung kann von begrenzter Dauer sein (Ausgangsstamm rot). Sie ist hier erloschen nach dem V. Rezidiv. Damit ist die Möglichkeit des Wiederauftretens des Ausgangsstammes gegeben (zweiter roter Kegel). Rezidivstämme können aus verschiedenen Trypanosomentypen bestehen (vgl. rot-gelb-blau-grüner Kegel). Die Antikörperbildung kann unter Umständen nicht oder nur partiell erfolgen (rote Kurve, grün-gelb-blauer Kegel). Sie manifestiert sich erst nach dem Wiederauftreten desselben Stammes (grün-gelb-blaue Kurven).



Allgemeine Epidemiologie und Prophylaxe.

Von

Professor Dr. **Martin Hahn**,
Freiburg i. B.

Mit 3 Diagrammen im Text.

Begriffsbestimmung.

Die **Epidemiologie** ist die Lehre von der Verbreitungsart derjenigen Krankheiten, die durch das Eindringen und die Vermehrung lebender Erreger in den menschlichen und tierischen Organismus hervorgerufen werden. In diesem Lehrbuch werden nur die durch Mikroparasiten hervorgerufenen Krankheiten berücksichtigt; indessen gibt es streng genommen auch eine Epidemiologie der durch makroskopische Parasiten (z. B. Echinokokken, Bandwürmer, Finnen) hervorgerufenen Erkrankungen.

Geschichtliches. Überblick über die Epidemiologie.

Die Geschichte der Seuchen ist aufs engste verknüpft mit der politischen und der Kulturgeschichte. Daß die Kriegszüge die Ausbreitung der Seuchen begünstigt haben, ist eine altbekannte Tatsache. Flecktyphus, Pocken, Pest und Ruhr waren die ständigen Begleiter der Kriegsheere und bewirkten nicht nur in den Armeen größere Verluste als die durch Waffengewalt erzeugten, sondern steigerten naturgemäß auch die Ausbreitung der Infektionskrankheiten in der Zivilbevölkerung. So sind die sogenannten Seuchenbewegungen oder Pandemien in früheren Zeiten vielfach nichts anderes als die Spiegelbilder der großen Kriegszüge gewesen, die sich über Europa ausgebreitet hatten. Selbst noch die Erfahrungen der neuesten Zeit lehren uns die Abhängigkeit der Seuchengeschichte von der politischen. Die Ausbreitung der Cholera im Jahre 1866, der Pocken im Jahre 1870/71 ist eng verknüpft mit dem Verlaufe der gleichzeitigen Kriegereignisse, und das gehäufte Auftreten von Typhus, Paratyphus, Ruhr, Pocken, Cholera, Flecktyphus, Malaria während des jetzigen Weltkrieges hat uns gezeigt, daß unsere neuzeitlichen Erkenntnisse und Bekämpfungsmethoden unter solchen Verhältnissen, wo die Infektionsmöglichkeiten aufs höchste gesteigert, die Disposition durch ungünstige Lebensverhältnisse vermehrt ist, zwar — namentlich an früheren Kriegen gemessen — große Erfolge zeitigen, aber doch die Seuchen nicht völlig unterdrücken können. Aber nicht nur die politische, auch die Kulturgeschichte zeigt Beziehungen zu dem Kommen und Gehen der Epidemien. Während

in der neueren Zeit die Veränderungen der Berufsarbeit auf die Ausbreitung gewisser Infektionskrankheiten einen entscheidenden Einfluß gehabt haben, wie die Industrialisierung und die damit zusammenhängende Abwanderung der Bevölkerung in die Städte, die Ausdehnung der Verkehrsmittel auf die Tuberkulose, die Cholera, den Typhus, so haben in früheren Zeiten umgekehrt die Seuchen mit den ungeheuren Verheerungen, die sie anrichteten, vor allem das Geistesleben der Völker stark beeinflußt. Nicht nur Dichtwerke und andere Literaturerscheinungen geben davon Kenntnis. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß im 16. Jahrhundert die damals epidemische Ausbreitung der Syphilis in Deutschland und das gleichzeitig vermehrte Auftreten der Pocken die Masse der Bevölkerung in verstärktem Maße zu einer Beschäftigung mit religiösen Problemen hingeleitet haben, die in der Reformation und Gegenreformation ihren Ausdruck fand und allen denen leicht verständlich sein wird, die das vermehrte religiöse Bedürfnis der Bevölkerung in Epidemiezeiten auch in der Neuzeit noch zu beobachten Gelegenheit hatten.

Aber nicht nur die Geschichte der Seuchen selbst, auch diejenige der Seuchenforschung ist eng verbunden mit der Kulturgeschichte und stets dem Zeitgeist nahe verwandt. Das Vorherrschen religiöser Anschauungen im Altertum kommt auch in den Vorstellungen über die Entstehung der Seuchen deutlich zum Ausdruck. Beobachtungen über das Zusammentreffen von Seuchenausbrüchen mit kosmisch-tellurischen Erscheinungen, wie Wüstenwinden, schädlichen Ausdünstungen, Fäulnis von Kadavern, suchte man dadurch mit dem alten Glauben von der Entstehung der Krankheiten durch Dämonen in Einklang zu bringen, daß man diese Phänomene als Mittel betrachtete, durch welche die Dämonen ihre Wirksamkeit äußerten. Die Ähnlichkeit, die gewisse Infektionskrankheiten namentlich in der Plötzlichkeit des Auftretens mit Vergiftungen durch Schlangengift und pflanzliche Gifte zeigen, führte dazu, derartige Krankheiten als Intoxikationen aufzufassen. Aber zunächst wurde die Vergiftung auch nur als eine Äußerung der dämonischen Gewalt betrachtet und wenn in viel späterer Zeit noch die Epidemien auf Brunnenvergiftungen durch böse Menschen, Hexen usw. zurückgeführt wurden, so bedeutet das eigentlich auch nur eine Rückkehr zu dem alten Glauben an die Dämonen, die hier durch die Vermittlung der von ihnen beherrschten Menschen wirken sollten. Die Amulette zur Abwehr bestimmter Infektionskrankheiten, wie der Pest, die uns namentlich aus dem Mittelalter erhalten sind, bilden ein sichtbares Zeichen dafür, wie tief dieser Volksglaube eingewurzelt war, und viele Vorgänge noch aus den jüngsten Choleraepidemien in Rußland zeigen, daß er sich in den von der Kultur entfernteren Gegenden noch bis heute erhalten hat. Auch die Bemühungen der Ärzte, die Ursachen der Infektionskrankheiten und deren Verbreitungsart zu erforschen, sind bis in die neuere Zeit hinein noch immer von diesem Volksglauben beeinflußt gewesen. Selbst da, wo das ernste Bestreben zu exakter wissenschaftlicher Forschung vorhanden war, konnte man den oben erwähnten Anschauungen nicht mit genügender Schärfe entgegentreten, weil die technischen Hilfsmittel der wissenschaftlichen Erkenntnis, über die wir heute verfügen, noch fehlten und somit zwingende Gegenbeweise nicht erbracht werden konnten. Es war für die alten Ärzte naheliegend, das krankmachende Agens

in der Umgebung des Menschen zu suchen und als Träger desselben die Luft zu bezeichnen, die zu allem Zutritt hat. Sie sollte nach Hippokrates infolge eines krankhaften Sekretes schädlich wirken, das in ihr enthalten sei, und diese Miasmenlehre erhielt sich in vielfach abgeänderter Form bis in die neueste Zeit hinein. Es bedeutete kaum einen Fortschritt, wenn man an die Stelle des krankhaften Sekretes putride Stoffe oder Fäulnisgase setzte, die bald von Kadavern, bald von Sümpfen stammen, sich von der Erdoberfläche oder gar aus dem Erdinnern entwickeln sollten. Etwas geklärt wurden diese Ideen schon, als man namentlich an dem Beispiel der Syphilis im 16. Jahrhundert erkennen lernte, daß es auch Krankheiten gäbe, die direkt von Mensch auf Mensch, ohne Vermittlung der Luft, übertragbar seien, eine Vorstellung, die übrigens auch schon in den jüdischen religiösen Gesetzen, in den Anschauungen Galens, bei dem alten arabischen Pockenschriftsteller Rhazes (um 900) usw. zum Ausdruck kommt. So lernte man die kontagiösen Krankheiten von den miasmatischen abtrennen, aber die mangelhaften Untersuchungsmethoden mußten dazu führen, noch eine Zwischengruppe einzuschleichen, nämlich die der kontagiös-miasmatischen Erkrankungen, bei welchen sowohl die Verbreitung von Mensch auf Mensch, wie diejenige durch die Luft als möglich angenommen wurde. Selbst als sich seit der Entdeckung des Mikroskopes und den Arbeiten Kirchers die Vorstellung von der Existenz belebter Krankheitserreger mehr und mehr Boden eroberte, als man im 19. Jahrhundert die unwiderleglichen Beweise hierfür erbringen konnte und eine scharfe Abtrennung der Infektionen von den Intoxikationen möglich wurde, suchte man noch immer wieder die neugewonnenen Erkenntnisse mit den alten Vorstellungen von Miasma und Kontagium zu vereinen. Finden sie doch noch heute ihren Ausdruck in der übertriebenen Wichtigkeit, die von manchen Ärzten den Kanalgasen, von anderen der Luftinfektion zugewiesen wird!

Dabei muß immer wieder hervorgehoben werden, daß diese in unseren Augen mangelhaften Anschauungen durchaus nicht etwa einer schlechteren Beobachtungsgabe der alten Ärzte ihre Entstehung verdanken, sondern lediglich dem Fehlen der technischen Hilfsmittel, insbesondere ausreichender Mikroskope und der Reinkultur, die wir heute benutzen können. So sind auch die alten Beobachter keineswegs an den Rätseln vorbegegangen, welche die Infektionskrankheiten bei ihrem Auftreten auch heute noch uns vielfach darbieten. Schon frühzeitig suchte man eine Erklärung dafür, weshalb gewisse Krankheiten periodisch auftraten, mitunter plötzlich kamen und ebenso plötzlich wieder verschwanden, weshalb nicht alle Menschen, die der Wirkung des Miasmas oder Kontagiums ausgesetzt waren, erkrankten, warum einzelne Lokalitäten, Gemeinden oder Häuser verschont blieben. Aber auch hier mußte man zunächst im wesentlichen zu philosophischen Spekulationen greifen. So entwickelte sich seit dem 17. Jahrhundert der Begriff der *Constitutio epidemica*, nach welchem das Verhalten der Luft, der Witterung, Vorgänge im Erdinnern, Bewegungen der Gestirne den Menschen bald zu dieser, bald zu jener Krankheit mehr disponieren können. Die Bemühungen, diesen Begriff durch exakte wissenschaftliche Beobachtungen der Witterung usw. zu stützen, blieben bis in die neueste Zeit hinein erfolglos. Immerhin haben diese Vorstellungen das Gute mit sich gebracht, daß sie die

Aufmerksamkeit auf die Teil- und Begleiterscheinungen der Epidemie hinlenkten und den Boden verbreiteten für spätere Beobachtungen und Anschauungen, in denen der Dispositionsbegriff, den wir auch heute noch nicht entbehren können, klarer zum Ausdruck kam.

Gerade dieses Ziel, die Klärung des Dispositionsbegriffes, suchte Pettenkofer von der Mitte des 19. Jahrhunderts ab mit Hilfe exakterer Beobachtungen zu erreichen, wobei ihm allerdings auch noch nicht — wenigstens im Anfang — die modernen bakteriologischen Erkenntnisse und Hilfsmittel zur Verfügung standen. Er lehrte vor allem eine örtliche und zeitliche Disposition für das gehäufte Auftreten der Infektionskrankheiten unterscheiden. Unter örtlicher Disposition verstand er die Abhängigkeit der Krankheitsverbreitung von einem bestimmten Areal, z. B. von einem Lande, einer Stadt, einem Hause unter zeitlicher Disposition den Zusammenhang der Krankheitsverbreitung mit gewissen Zeiträumen, also z. B. Sommer, Winter. Zum weiteren Ausgangspunkte seiner Forschungen diente ihm dann die von ihm und Buhl gemachten Beobachtungen über die Beziehungen des Typhus zu dem Stande des Grundwassers. Solange der Typhus noch in München epidemisch auftrat, fiel, wie das unten stehende

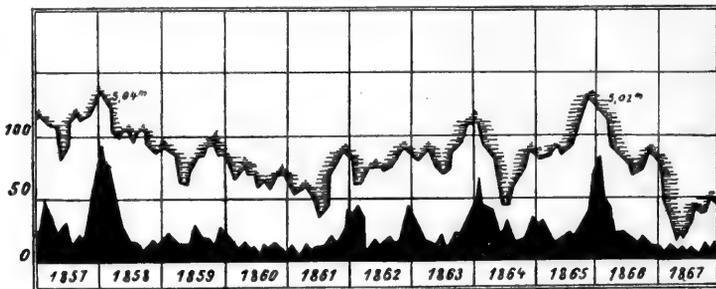


Diagramm 1. Typhusfrequenz und Grundwasserbewegung in München 1857—67. Die Grundwasserstände \blacksquare sind hier umgekehrt eingetragen, um die Parallelität mit der Typhusfrequenz (schwarz) deutlicher in Erscheinung treten zu lassen.

Diagramm 1 zeigt, der Beginn und die Entwicklung einer Typhusepidemie regelmäßig mit sinkenden Grundwasserständen zusammen. Pettenkofer dehnte später diese Beobachtungen auch auf andere Städte und auch auf die Cholera aus und kam schließlich durch das eingehende Studium der Boden- und Grundwasserverhältnisse in den verschiedensten Gegenden zu folgender Überzeugung: die örtliche Disposition für Typhus und Cholera wird durch einen lockeren, porösen, für Wasser und Luft durchgängigen Boden geschaffen, während die zeitliche Disposition, die sich z. B. bei der Cholera ja in ihrem vorwiegenden Auftreten in den Sommermonaten äußert, durch die Durchfeuchtungsverhältnisse des Bodens gegeben wird, wie sie der Wechsel des Grundwasserstandes mit sich bringt. Dabei nahm die von ihm aufgestellte sogenannte lokalistische Lehre an, daß ein bestimmter, relativ geringer Feuchtigkeitsgehalt die günstigsten Verhältnisse für die Entwicklung der Epidemien darbiete, wie er eben dann eintritt, wenn das Grundwasser in ständigem Fallen begriffen ist oder bereits auf

einem sehr niedrigen Stande angekommen ist, ein Zustand, der, je nach der Bodenbeschaffenheit, kürzere oder längere Zeit nach andauernd trockenem Wetter einzutreten pflegt. Bestärkt wurde Pettenkofer in seinen Anschauungen einerseits durch die Ergebnisse der Bodenuntersuchung in choleraimmunen Orten, wie Lyon, und andererseits durch die Tatsache, daß sich jene Koinzidenz zwischen Grundwasserschwankungen und Typhusfrequenz auch in einer Reihe anderer großer Städte, wie Berlin, Bremen, Frankfurt a. M., nachweisen ließ, ja, daß selbst in Kalkutta für die Cholera der gleiche Zusammenhang zu ermitteln war. Eine weitere Stütze fand er in der Wahrscheinlichkeitsrechnung, die von Seydl in München u. A. ausgeführt wurde: auf Grund der von Buhl für die Jahre 1856—64 ermittelten Typhuszahlen und der von Pettenkofer beobachteten Bewegung des Grundwassers wurde berechnet, daß eine Wahrscheinlichkeit von 36000:1 für einen gesetzmäßigen Zusammenhang der beiden Erscheinungen spräche (unter Benutzung der weiteren Zahlenreihen von 1864—81 berechnet sich nach Emmerich und Wolter diese Wahrscheinlichkeit auf 1000000:1). Dabei war Pettenkofer auch schon sehr bald bestrebt, seine Anschauungen mit den Ergebnissen der bakteriologischen Forschung, die immer überzeugender die Krankheitserregung durch belebte Organismen bewiesen, in Einklang zu bringen. Er leugnete die Kausalrolle der spezifischen Krankheitserreger durchaus nicht. Aber nach seiner Ansicht mußten die Erreger erst im Boden — und zwar vor allen Dingen in einem verunreinigten Boden — unter bestimmten günstigen örtlichen und zeitlichen Bedingungen, wie sie oben dargelegt sind, die Gelegenheit finden, sich zu entwickeln und einen Reifungsprozeß durchzumachen, durch den sie erst zur Krankheitserregung befähigt wurden. Daneben erkannte Pettenkofer auch eine individuelle Disposition des Menschen an und legte auch dem Trinkwasser insofern eine Bedeutung für die Entwicklung der Epidemien bei, als er jedem Wasser die Fähigkeit zusprach, Keime zu transportieren, andererseits annahm, daß schlechtes Wasser durch den Schmutz, den es bei seiner Abdunstung überall, also auch im Hause, hinterläßt, den Mikroorganismen Gelegenheit gibt, sich zu entwickeln und beim Zusammentreffen anderer günstiger Bedingungen auch krankheits-erregend zu wirken. Während Pettenkofer selbst seine Anschauungen wesentlich durch statistische, chemische und physikalische Beobachtungen zu begründen suchte, ging später namentlich sein Schüler Emmerich dazu über, die lokalistische Lehre auch durch das bakteriologische Experiment zu stützen und hat in ausführlichen Versuchsreihen das Verhalten von Typhus- und Cholera-bakterien in den verschiedensten Bodenarten und unter sorgfältig variierten Bedingungen zu studieren versucht. Emmerich fand für seine der lokalistischen Lehre günstigen Resultate seinerseits eine Unterstützung in den Arbeiten Wolters, der das Tatsachenmaterial Pettenkofers durch weitere epidemiologische Beobachtungen und statistische Erhebungen bis in die neueste Zeit hinein zu erweitern bestrebt war.

Waren die Anschauungen Pettenkofers auch noch weit entfernt von denjenigen, die in den Mikroorganismen nur Begleiter der Krankheitserscheinungen, also Nosoparasiten sahen (Liebreich), so berührten sie sich schon eher mit Anschauungen Naegelis, der in seiner diblastischen Theorie die Mitwirkung einer anderen (noch un-

bekanntem) Keimart neben dem eigentlichen Erreger für die Krankheits-erzeugung annahm. Jedenfalls aber standen sie in einem bewußten Gegensatze zu den Ansichten, die von der strengen bakteriologischen Schule unter der Führung Robert Kochs vertreten wurden. Pettenkofer glaubte sein Lebenswerk durch die Assanierung Münchens, die einen Rückgang der dortigen Typhusepidemien bewirkte, gekrönt zu haben und erblickte darin eine glänzende Bestätigung seiner Bodentheorie (im Gegensatz zu der Trinkwassertheorie), weil noch vor Einführung der Trinkwasserleitung das Absinken der Typhusfrequenz erfolgt war.

Gerade in jene Zeit fielen aber die umfassenden Entdeckungen Kochs und seiner Schüler, durch welche die Ätiologie einer ganzen Reihe von Infektionskrankheiten auf spezifische Krankheitserreger zurückgeführt werden konnte. Die klaren, verhältnismäßig einfachen Methoden, die Robert Koch eingeführt hatte, gestatteten es, durch die künstliche Reinzüchtung und das Tierexperiment die Lebensbedingungen der krankheitsregenden Bakterien zu erforschen. Man sah, wie im Tierexperiment, wenn auch nicht in allen, so doch in sehr vielen Fällen, die künstliche Einführung winziger Reinkulturmengen die Krankheitserscheinungen auszulösen imstande war. Man lernte andererseits die physikalischen und chemischen Mittel kennen, welche die einzelnen Bakterienarten zu vernichten oder sie wenigstens ihrer krankheits-erregenden Wirkung zu berauben vermochten. Man konnte bereits auf eine jahrelange Reihe schönster Erfolge mit der von Lister eingeführten Antiseptik zurückblicken und schon hatte der große Vorgänger Kochs, Louis Pasteur, seine erfolgreichen Experimente über die künstliche Erzeugung der Immunität durch abgeschwächte Krankheitserreger begonnen, die auch die viel ältere Vakzination Jenners dem wissenschaftlichen Verständnis näher brachten. Unter solchen Umständen kann es nicht wunder nehmen, daß für Koch und seine ganze Schule die Übertragung der Krankheitserreger, von Mensch auf Mensch oder durch Vermittlung von Wasser, Nahrungsmitteln und infizierten Gegenständen bei der Entstehung der Infektionskrankheiten die größte Rolle spielen mußte, daß der Dispositionsbegriff, der in den Pettenkoferschen Anschauungen einen so breiten Raum einnahm, in den Augen der Bakteriologen immer mehr an Wert verlor. Es kam hinzu, daß ein solcher Reifungsprozeß, wie ihn Pettenkofer für die Bakterien im Boden unter günstigen physikalischen Bedingungen annahm, weder von ihm selbst durch das Experiment nachgewiesen war, noch, wie man hinzufügen muß, von anderen in späteren Zeiten nachgewiesen werden konnte. Den zwingenden Resultaten mancher Tierexperimente gegenüber mußte der Dispositionsbegriff, den man für den Menschen wie für seine Umgebung, also z. B. den Boden, immerhin nur unklar formulieren konnte, zurücktreten, mußten die längsten statistischen Reihen an Beweiskraft verlieren. Die Fernhaltung der Krankheitserreger vom Menschen und ihre Vernichtung waren die natürlichen Ziele, denen man zustrebte. Freilich mußte man sehr bald erkennen, daß es nicht mit allen Infektionserregern gelang, im Tierexperiment das gleiche Bild hervorzurufen wie bei der menschlichen Erkrankung. Man sah ferner, daß die Abtrennung der Krankheitserreger von ihnen ähnlichen Mikroorganismen diagnostische Schwierigkeiten bereitete, daß es namentlich nicht so leicht gelang, den viel-

fach verschlungenen Pfaden, welche die pathogenen Bakterien einschlugen, nachdem sie einmal den menschlichen Körper verlassen hatten, zu folgen. Aber immerhin konnte man für eine ganze Reihe von Einzelfällen die Bedeutung der bakteriologischen Diagnose auch für die Erforschung der Krankheitsverbreitung nachweisen. So war es nur logisch, wenn Robert Koch ohne Rücksicht auf die Forschungsergebnisse Pettenkofers, die bis dahin auch für die Bekämpfung der ansteckenden Krankheiten maßgebend waren, den kranken Menschen für die Epidemiologie in den Vordergrund des Interesses rückte, wenn er vor allem forderte, daß von diesem ausgehend die Verbreitung der Krankheit erforscht werden und die Bekämpfung erfolgen müsse. So mußte die bakteriologische Diagnose der ersten Krankheitsfälle ihm auch als das wichtigste erscheinen und die Verknüpfung der weiteren Fälle mit diesen ersten durch eingehende Nachforschungen über stattgehabte direkte Berührungen oder indirekte Übertragungen durch infizierte Nahrungsmittel, Gegenstände und Wasser die Rätsel der Verbreitung lösen. Nur so konnte es nach den Kochschen Anschauungen gelingen, die Krankheit zu bekämpfen. Der Erkennung des Krankheitsfalles mußte seine Isolierung folgen. Ferner aber mußte die Vernichtung der Infektionserreger schon im kranken Organismus nach Möglichkeit angestrebt werden oder, wenn dies nicht immer gelingen konnte, die Abtötung in den Ausscheidungen des Kranken und in der damit beschmutzten Umgebung durch Desinfektion. Die Choleraepidemie von 1892—94 gab der Kochschen Schule Gelegenheit, diese Ansichten in die Praxis umzusetzen und zugleich eine Reihe von epidemiologischen Fragen der Lösung näher zu bringen. Hier erfolgte zum erstenmal in weitem Umfange die Feststellung der Krankheitsfälle durch die bakteriologische Diagnose; hier wurde zum erstenmal mit einer wissenschaftlich geregelten Desinfektion in großem Maßstabe gegen die Krankheitserreger vorgegangen, wurden die Infektionserreger in der Umgebung des Kranken, namentlich aber im Trinkwasser gesucht, die besonders gefährdeten und der Choleraverbreitung besonders verdächtigen Binnenschiffer einer besonderen Überwachung unterstellt und mit reinem Trinkwasser versorgt. Der Erfolg schien entschieden zugunsten der Kochschen Anschauungen zu sprechen — sowohl in theoretischer wie in praktischer Hinsicht. Koch konnte die Hamburger Epidemie wegen ihres explosionsartigen Charakters als eine Trinkwasserepidemie bezeichnen, bei welcher das infektiöse Agens einer großen Zahl von Menschen gleichzeitig durch Vermittlung des Wassers zugeführt wurde und dementsprechend einer Häufung der Fälle in wenigen Tagen ein schneller Abfall folgte. Er unterschied davon die durch Kontaktinfektionen entstandenen Fälle, bei welchen die Infektionserreger nur wenige Fälle am gleichen Tage erzeugen, aber dafür längere Zeit persistieren. Ja, es gelang bei einer Epidemie im Winter 1892—93, die Erreger der Cholera in dem Trinkwasser der Irrenanstalt Nietleben nachzuweisen, wenn auch die Diagnose in jener Zeit noch nicht die Abtrennung von den choleraähnlichen Vibrionen mit Sicherheit erlaubte und daher heute der damalige Befund als etwas zweifelhaft erscheinen muß. Während in Hamburg innerhalb von 2 Monaten 1892 8200 Personen starben,

in Rußland 1892 gar 267800 Personen der Cholera erlagen, gingen in Preußen in der Zeit von 1892—94 nur ca. 1600 Personen an Cholera zugrunde, trotzdem die Erkrankung nachweislich in mehr als 300 Ortschaften aus Hamburg und Rußland eingeschleppt worden war. Dabei ist allerdings immer zu bedenken, daß die Cholera erst im Spätsommer und Herbst, also zu einer Zeit, wo sie nach früheren Erfahrungen keine so starke Tendenz zur Ausbreitung wie im Hochsommer zeigt, nach Preußen eindrang. Es war aber doch nur logisch, daß man diesen Erfolg den Kochschen Bekämpfungsmaßnahmen gutschrieb, die in Hamburg und Rußland nur in äußerst beschränktem Maße zur Anwendung kommen konnten. Auch die weiteren Erfolge, die man nicht nur bei der Cholera, sondern auch bei anderen Infektionskrankheiten erzielte, mußten zugunsten der Kochschen Anschauungen sprechen. Der Rückgang der Tuberkulose konnte mit einigem Rechte auf die frühzeitige Isolierung der Kranken, die mit bazillenhaltigem Sputum behaftet waren, auf die Heilung, der sie in neuerrichteten Sanatorien zugeführt wurden, auf die hygienische Erziehung, die sie und ihre Angehörigen durch ärztliche Beratung in besonderen Beratungsstellen erfuhren, zurückgeführt werden, namentlich nachdem man durch die Untersuchungen Flügges und seiner Schule die Gefahren der Tröpfcheninfektion kennen gelernt hatte. Die Ausbreitung der Lepra konnte, wie schon frühere Erfahrungen in Norwegen bewiesen, durch Isolierung der Kranken gehemmt werden. Die bakteriologische Diagnose, durch die Grubersche Entdeckung der Agglutination verfeinert, erlaubte die Abtrennung der Typhus- und Choleraerreger von ihnen ähnlichen Organismen und ermöglichte damit die Feststellung der pathogenen Organismen auch außerhalb des Menschen im infizierten Wasser und in Nahrungsmitteln. Sie führte aber auch zu der äußerst wichtigen Feststellung, daß zahlreiche Personen, die entweder ganz gesund waren oder aber sich in der Rekonvaleszenz einer schweren oder leichten Infektionskrankheit befanden, pathogene Mikroorganismen vorübergehend oder dauernd ausscheiden und damit zu einer zeitweisen oder ständigen Infektionsquelle für ihre nähere oder weitere Umgebung werden können. Der von Roß geführte Nachweis, daß die Moskitos durch ihren Stich die Malaria übertragen, wandte die Aufmerksamkeit der Rolle zu, welche die Insekten bei der Krankheitsübertragung spielen und führte durch die Forschungen Grassis und Kochs u. a. nicht nur zur Erkennung des Entwicklungszyklus, den die Malariaparasiten in der Stechmücke als Zwischenwirt durchmachen, sondern auch zu der Erkenntnis von dem analogen Verhalten anderer Protozoen in blutsaugenden Insekten, schließlich auch zur Abtrennung derjenigen Fälle, in denen, wie bei der Pest die Rattenflöhe, die Insekten anscheinend nur als mechanische Überträger der Krankheitserreger fungieren. Damit eröffneten sich auch wieder neue Bekämpfungsmöglichkeiten: nicht nur die Heilung des Menschen von seinen Parasiten durch spezifische Heilmittel mußte das Ziel bilden, auch der Schutz vor den krankheitsübertragenden Insekten, die Vernichtung ihrer Brut gehörte in den Bereich der Maßregeln. Die Erfolge, die so erzielt wurden, bildeten gewissermaßen den Prüfstein für die theoretischen Erkenntnisse des Laboratoriums. Aber auch die günstigen Erfahrungen, die man mit der künstlichen Immunisierung beim Schutze gegen Infektionen machte und die eine Frucht der langen

Reihe von Entdeckungen bildeten, die von Jenner und Pasteur so verheißungsvoll begonnen, von Behring, Koch, Ehrlich und Pfeiffer fortgesetzt wurden, mußten zugunsten der Kochschen Ansichten von der allein maßgebenden Rolle, welche der Infektionserreger und die Empfänglichkeit des Menschen für ihn bei der Krankheitserzeugung spielen, sprechen. Gerade diese großen Erfolge, die auf dem Gebiete der Bekämpfung der Infektionskrankheiten, insbesondere der Cholera, des Typhus, der Tuberkulose, Lepra, Diphtherie, Malaria, des Gelbfiebers usw. im Verfolg der Kochschen Anschauungen errungen wurden, ließen den Dispositionsbegriff, der so eifrig von Pettenkofer festgehalten wurde, mehr und mehr zusammenschrumpfen. Die individuelle Disposition, der Pettenkofer vielleicht am wenigsten Wert zugesprochen hat, war die einzige Art von Empfänglichkeit, der man namentlich auf Grund der Forschungen von Metschnikoff und Buchner seitens der strengen bakteriologischen Schule noch einigen Wert zusprach. Aber die örtliche und zeitliche Disposition, die für Pettenkofers Anschauungen maßgebend waren, verschwanden immer mehr aus den Gedankengängen der Epidemiologen, trotzdem der greise Pettenkofer im Verein mit seinem Schüler Emmerich ihre Bedeutung noch durch einen Selbstversuch mit Cholerareinkultur zu erhärten suchte (s. Kapitel Cholera).

Wenn auch die Beobachtungen Pettenkofers unzweifelhaft richtige sind, so können seine Schlußfolgerungen vorläufig nicht als experimentell gestützt gelten; in sehr vielen Fällen ergeben sich schon jetzt andere einfachere Erklärungsmöglichkeiten für seine Beobachtungen, in manchen anderen werden sich solche voraussichtlich noch in späteren Zeiten ergeben (s. weiter unten). Der theoretische Wert seiner Untersuchungen wird dadurch zwar etwas geschmälert, aber wir müssen uns immer vor Augen halten, daß gerade auf Grund der Pettenkoferschen Anschauungen die erfolgreiche Assanierung der Städte begonnen und durchgeführt worden ist. Ebensowenig wie Koch den Nutzen der Entwässerung, die Pettenkofer für die Gesundheit der Gemeinden in den Vordergrund stellte, je gezeugnet hat, ebensowenig hat Pettenkofer die Versorgung der Städte mit reinem Trinkwasser praktisch vernachlässigt, wenn er ihr in theoretischer Beziehung auch nur einen geringeren Wert zusprach wie der Assanierung des Bodens. So haben vielfach die sanitären Einrichtungen, die auf Grund der Pettenkoferschen Anschauungen getroffen wurden, die beste Grundlage für die spätere Bekämpfung der Infektionskrankheiten im Sinne Kochs abgegeben, und die deutschen Städte haben es nicht zu bereuen gehabt, wenn sie den Mahnungen Pettenkofers gefolgt sind, mag er dabei auch von theoretischen Voraussetzungen ausgegangen sein, die jetzt von vielen für irrtümlich gehalten werden.

Forschungsmittel der Epidemiologie.

Nach der oben gegebenen Definition, wonach die Epidemiologie die Verbreitungsart der ansteckenden Krankheiten zu erforschen hat, die ja zugleich auch die Basis für die Bekämpfung abgibt, können uns die geographisch-statistischen Grundlagen, die früher ausschließlich der rein empirischen epidemiologischen Forschung als Grundlage gedient haben und, wie aus der noch heute wertvollen historisch-geographischen Pathologie von Hirsch hervorgeht, unsere Kenntnisse

von der tatsächlichen Ausbreitung und der Gefahrengröße sehr gefördert haben, nicht mehr voll befriedigen. Wir müssen vielmehr auch hier auf ätiologischer Grundlage aufbauen und demgemäß über folgende Hilfsmittel verfügen:

1. Die experimentelle Forschung, die den Erreger, seine Morphologie und Biologie, die Übertragungsart, also auch die Zwischenwirte und deren Eigenschaften zu ermitteln sucht und die bakteriologische Diagnose der Krankheit ermöglichen soll.

2. Die klinischen Erhebungen, welche durch die Anamnese die Infektionsmöglichkeiten und die Inkubation festzustellen, die Diagnose zu sichern, ferner aber auch die individuelle Disposition zu erforschen haben.

3. Die Statistik, die in großen Zügen die Verbreitung der Krankheit und vor allem ihre Gefährlichkeit klarlegt und unter Benutzung meteorologischer, soziologischer usw. Daten über allgemein verbreitete Dispositionen Auskunft geben kann.

Damit ist schon gesagt, daß nicht nur die Betrachtung einer eigentlichen Epidemie wertvolle Aufschlüsse liefert, sondern auch die Beobachtung einzelner Fälle, wenn sie mit der nötigen Kritik und unter Benutzung aller zu Gebote stehenden Hilfsmittel erfolgt. Die epidemiologische Forschung ist also nicht ein Vorrecht des Hygienikers, sondern die Pflicht eines jeden Arztes, der dadurch sein Teil zur wissenschaftlichen Erkenntnis und Bekämpfung der Infektionskrankheiten beiträgt. Kritiklose Veröffentlichungen, die nur auf anamnestischen Angaben beruhen und denen das Fundament der bakteriologischen Diagnose, wo sie möglich ist, fehlt, können allerdings häufig zur Verwirrung beitragen. Die Sicherung der Diagnose mit allen zu Gebote stehenden wissenschaftlichen Hilfsmitteln bleibt die Basis für die epidemiologische Forschung und die Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Das unsicherste Hilfsmittel ist in der Statistik gegeben, die bis jetzt immer unvollständig und unvollkommen ist, weil nicht jeder Fall erkannt wird und nicht jeder Fall zur Anzeige gelangt. Eine Morbiditätsstatistik, welche die Voraussetzung für eine sichere epidemiologische Grundlage wäre, aufzustellen, sind wir selbst in zivilisierten Ländern noch nicht in der Lage, weil leichtere Fälle oder auch solche schwerere, die sich z. B. in abgelegenen Gegenden ereignen, überhaupt nicht zur Kenntnis des Arztes kommen und eine strenge Durchführung der Anzeigepflicht für alle ansteckenden Krankheiten, welche neben der bakteriologischen Diagnose ein Haupterfordernis für die epidemiologische Forschung ist, noch immer auf Schwierigkeiten stößt. Die Mortalitätsstatistik aber kann da, wo die Todesursache von Laien auf dem Totenschein ausgefüllt wird, also namentlich vielfach auf dem Lande, auch keinen Anspruch auf Genauigkeit machen. Sie ist zuverlässiger in den Städten, wo die Totenscheine im allgemeinen vom Arzte ausgestellt werden, und zuverlässiger für von auswärts eingeschleppte, epidemische Krankheiten, bei welchen die Aufmerksamkeit der Ärzte und Laien bereits auf bestimmte Krankheitssymptome hingelenkt ist, also z. B. für Cholera, als für endemische wie den Typhus. Streng genommen kann die Gefährlichkeit einer Krankheit nur aus dem prozentischen Verhältnis der Gestorbenen zu den Erkrankten unter Berücksichtigung des Lebensalters und anderer disponierender

Momente erschlossen werden. Scheinbar ist danach die Krankenhausstatistik die geeignetste. Allein sie kann zu groben Täuschungen führen, weil es von lokalen Verhältnissen und Gewohnheiten abhängt, ob nur leichtere oder auch schwerere Kranke das Krankenhaus aufsuchen. Je mehr die Diagnose bakteriologisch gesichert, je mehr leichte Fälle erkannt werden, je mehr die Anzeigepflicht und die Behandlung der infektiösen Kranken in Krankenhäusern durchgeführt wird, um so besser wird sich auch das Material für die epidemiologische Statistik gestalten.

Für eine absolut sichere Feststellung der Verbreitungsart einer Krankheit müssen eigentlich folgende Vorbedingungen erfüllt sein: Es muß bekannt sein 1. der Erreger und seine wichtigsten Existenzbedingungen; 2. die Art, wie er auf den Organismus übertragen wird und wie er schließlich ausgeschieden wird; 3. die disponierenden Momente, welche die Ansiedlung und Vermehrung des Erregers innerhalb und außerhalb des Organismus begünstigen. Dazu kommt noch 4., wenn es sich um die Klärung eines bestimmten Epidemiefalles handelt, die möglichst lückenlose Konstatierung aller Fälle, sowie der Beziehungen, die zwischen den einzelnen Fällen bestanden haben. Es braucht nicht besonders betont zu werden, daß diese Voraussetzungen wohl niemals vollständig erfüllt sind und daß damit auch eine gewisse Tätigkeit der Phantasie, ein Walten der Kombinationsgabe namentlich für die Aufklärung einer Epidemie, immer helfend eintreten muß, das ja auch bei anderen wissenschaftlichen Forschungen, mögen sie noch so exakter Natur sein, im Grunde nicht entbehrt werden kann. Immerhin muß man fordern, daß diese Kombinationen, die sich namentlich auf die Verknüpfung der einzelnen Fälle, auf die Infektionsquellen und Infektionswege beziehen, nicht grundlos so weit getrieben werden, wie es manchmal selbst in amtlichen Berichten der Fall ist, und daß auch den herrschenden Theorien gegenüber bei der Erforschung der Infektionsquellen eine gewisse Voraussetzungslosigkeit gewahrt bleibt. Am besten steht es noch verhältnismäßig, wenigstens für eine Reihe von Krankheiten, dank der experimentellen Forschung, um die Erfüllung der sub 1. und 2. genannten Vorbedingungen, also um die Kenntnis des Erregers, seiner Entwicklungs- und Übertragungsart. Sehr lückenhaft dagegen ist unsere Erfahrung über die disponierenden Momente, und immerhin noch lückenhaft bleibt, wie oben ausgeführt, das statistische Material.

Epidemiologische Einteilung der Infektionskrankheiten.

Wie in allen Zweigen der Wissenschaft, so hat sich auch in der Epidemiologie schon frühzeitig das Bedürfnis geregt, das Substrat der Forschung, also die Infektionskrankheiten, vom speziell epidemiologischen Gesichtspunkte aus einzuteilen. Es ist klar, daß eine solche Einteilung nur dann einen Sinn besitzt, wenn sie dem gegenwärtigen Stand der Kenntnisse entspricht, die Übersicht erleichtert und der weiteren Forschung dienlich ist. Von diesem Gesichtspunkte ausgehend können wir zunächst für die Epidemiologie alle Einteilungsprinzipien verwerfen, die nur die klinischen Symptome berücksichtigen, weil bei gleicher Verbreitungsart, die hier das wesent-

liche ist, die Symptome verschieden sein können. Ebenso wenig förderlich sind aber Klassifizierungen, die nur auf geographisch-statistischer, also auf rein empirischer Basis beruhen, aber die biologischen Eigenschaften der Erreger vollkommen unberücksichtigt lassen. Auf geographisch-statistischer Grundlage beruhte die alte Einteilung in endemische, epidemische und pandemische Seuchen. Wenn in einer Lokalität, z. B. einem Lande, Fälle der gleichen Infektionskrankheiten zu allen Zeiten beobachtet werden, so spricht man von Endemie oder endemischen Krankheiten (Beispiel: Tuberkulose, Typhus, Masern, Scharlach, Windpocken, Diphtherie für Deutschland). Die ergriffenen Lokalitäten werden als „endemische Herde“ bezeichnet (z. B. Indien für die Cholera). Treten dagegen Infektionskrankheiten, die in dem betreffenden Lande nicht geherrscht haben, also von auswärts eingeschleppt sind, in gehäufter Weise auf, so spricht man von Epidemien, die entweder auf einzelne Teile des Landes lokalisiert bleiben oder aber als Pandemien das ganze Land oder ganze Weltteile überziehen können (z. B. Cholera, Pest). Die Bezeichnung Epidemie wendet man aber auch auf ein stark gehäuftes Auftreten endemischer Krankheiten an, woraus die Lückenhaftigkeit des Einteilungsprinzips eigentlich schon hervorgeht. Unsere neuzeitlichen Verhältnisse und wissenschaftlichen Erkenntnisse gestatten uns aber überhaupt nicht ein solches Einteilungsprinzip als wesentliches anzuerkennen. Derartige Grenzen verwischen sich immer mehr unter dem Einflusse des gesteigerten und erleichterten Verkehrs, und es muß schließlich, sofern nicht besondere Bekämpfungsmaßregeln in Frage kommen, als ein Spiel des Zufalls betrachtet werden, ob die Infektionserreger gerade an politischen oder geographischen Grenzen Halt machen, die früher bei dem erschwerten Verkehr auch eine größere Bedeutung besaßen.

Sehen wir doch z. B., wie die in Afrika früher unbekanntes Syphilis durch Europäer und Inder vornehmlich von der Küste her im Innern verbreitet wird, und wie andererseits tropische Infektionskrankheiten im Süden Europas heimisch werden. Auf der anderen Seite haben uns die Erfahrungen, die wir durch den strikten Nachweis der Infektionserreger in vielen Einzelfällen erst in der Neuzeit gewinnen konnten, gezeigt, daß ebenso wie für die geographische Verbreitung auch für die Häufung der gleichartigen Erkrankungsfälle am gleichen Ort, also für die Entstehung einer Epidemie, vielfach nur Zufälle maßgebend sind. Denn ein Zufall ist es z. B., wenn von einem Typhusfall, der ebenso gut vereinzelt bleiben könnte, eine Massenerkrankung, also eine Epidemie dadurch hervorgerufen wird, daß Teile seiner Dejekta und damit die Infektionserreger durch Undichtigkeiten eines Rohres aus der Entwässerung in die Trinkwasserleitung oder in einen Brunnen gelangen. Auf solche Zufälligkeiten kann, so wichtig ihre Erforschung im Einzelfalle ist, niemals eine wissenschaftliche Einteilung gegründet werden. Die geographisch-statistische Einteilung muß also vom epidemiologischen Standpunkte aus heute als ziemlich bedeutungslos bezeichnet werden.

Förderlich kann nur eine Einteilung wirken, welche nicht die örtliche und zeitliche Verbreitung, sondern vor allem die Art der Krankheitserregung, bzw. die Eigenschaften der Krankheitserreger in Betracht zieht. In dem Abschnitt über die Geschichte der Epi-

demiologie ist bereits dargelegt, wie man unter dem Einfluß unklarer ätiologischer Vorstellungen die Infektionskrankheiten in 1. kontagiöse, 2. miasmatische und 3. kontagiös-miasmatische eingeteilt hat. Es bedarf keiner weiteren Erörterung, daß in unserem Zeitalter der ätiologischen Forschung auch ein so unsicher fundiertes Einteilungsprinzip nicht befriedigen kann. Halten wir uns an die Eigenschaften der belebten Krankheitserreger, so gibt es nur zwei Möglichkeiten der Einteilung: 1. durch strenge Parasiten hervorgerufene Krankheiten, deren Erreger außerhalb des tierischen Organismus nicht die Möglichkeit ihrer Entwicklung finden, und 2. die durch fakultative Parasiten hervorgerufenen, deren Erreger auch außerhalb des tierischen Organismus gelegentlich oder dauernd sich vermehren können. Aber auch diese Einteilung versagt. Wir kennen einerseits nicht bei allen Krankheitserregern alle Möglichkeiten ihrer Existenz außerhalb des Organismus, andererseits zeigen neuere Forschungsergebnisse, wie die Züchtung der Syphilisspirochäten auf künstlichem Nährboden, daß selbst für strenge Parasiten gehaltene Erreger doch nicht so große Ansprüche stellen — wenigstens bei der künstlichen Vermehrung — wie wir sie ihnen bisher zugeschrieben haben. Nur eine Sonderung nach den wichtigsten Lebenseigenschaften und der Übertragungsart ist zurzeit durchführbar: 1. die direkt durch den Erreger übertragbaren Infektionskrankheiten, zu denen die Mehrzahl der bakteriellen Infektionen gehört und 2. die indirekt durch einen Zwischenwirt des Erregers übertragbaren, zu denen eine große Zahl von Protozoenkrankheiten zu gehören scheint. Dabei müssen wir als Kennzeichen für diese zweite Gruppe noch beifügen, daß der Erreger in dem Zwischenwirt nicht nur einfach schmarotzt, sondern auch einen bestimmten Entwicklungszyklus durchmacht. Während also in die zweite Gruppe die Malaria zu rechnen wäre, würde die Pest vorläufig in die erste Gruppe fallen, trotz der nachgewiesenen Übertragung durch Rattenflöhe, weil weder in der Ratte selbst, noch in den Flöhen bis jetzt mit absoluter Sicherheit ein Entwicklungszyklus des Pestbazillus nachgewiesen ist, der für die Möglichkeit der Krankheitserregung von entscheidender Bedeutung ist.

Mit dieser verhältnismäßig groben Einteilung haben wir aber namentlich in praktischer Beziehung für die Kenntnis der Verbreitungsart bakterieller Infektionen noch nicht viel gewonnen. Denn wir haben nur die eine Tatsache fixiert, daß der Erreger bei dieser Krankheitsgruppe im allgemeinen keiner Zwischenwirte bedarf. Wollen wir zu einer genaueren Kenntnis gelangen, so müssen wir vor allem unterrichtet sein:

1. über die Infektionsquellen;
2. über die Infektionswege oder Transportmittel des Infektionserregers;
3. über die Eintrittspforten des Infektionserregers.

Infektionsquellen.

Als Infektionsquellen haben wir in erster Linie immer den erkrankten Organismus mit seinen Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen zu betrachten. Bei einer Reihe von Infektionskrankheiten kennen wir den Erreger und sind imstande, seine Ansiedlungsstätten im Organismus sowie die Wege seiner Ausscheidung genau zu verfolgen.

Wir wissen, daß die Diphtheriebazillen sich auf der Rachenschleimhaut ansiedeln, die Wundinfektionserreger auch in den Blutkreislauf übertreten können. Wir können die Erreger der Darminfektionen im Kote feststellen. Bei anderen Infektionskrankheiten, deren Erreger noch unbekannt sind, sind wir auf Vermutungen angewiesen, die aber durch langjährige Beobachtungen gestützt sein können und auch vielfach, wie bei der Syphilis, nachträglich durch die Entdeckung des Erregers als richtig erwiesen sind, zum Teil auch, wie die Infektiosität des Eiters bei den Pocken, durch das Impfexperiment gestützt werden. So können wir die Übertragung von Scharlach und Masern durch Hautschuppen zwar nicht durch den Nachweis des Erregers sichern, aber trotzdem auf Grund alter ärztlicher Erfahrung vorläufig als richtig annehmen. Je nach der Ansiedelungs- und Ausscheidungsstelle des Erregers müssen wir so als Hauptinfektionsquellen bezeichnen — eine vollständige Aufzählung ist nicht beabsichtigt, seltenere Infektionsquellen, wie Diphtheriebazillen im Urin, sind nicht berücksichtigt.

1. für die Darminfektionen (Typhus, Paratyphus, Cholera, Dysenterie) den Kot, beim Typhus, Paratyphus auch den Urin, Blut, Eiter;
2. bei Diphtherie das Mund- und Nasensekret, den Auswurf;
3. bei Wundinfektionskrankheiten in erster Linie den Eiter;
4. bei pyämischen und septikämischen Infektionen, also auch Pest, Blut, Eiter und Urin, bei Puerperalfieber die Lochialsekrete;
5. bei den Pocken den Pustelinhalt, Auswurf, die Hautschuppen, wahrscheinlich auch das Blut;
6. bei Lungentuberkulose die Sputa, bei chirurgischer Tuberkulose den Eiter, bei Nierentuberkulose den Urin, bei Darmtuberkulose auch die Fäzes;
7. bei Syphilis die Sekrete der Haut und Schleimhautaffektionen, in gewissen Stadien auch das Blut;
8. bei Gonorrhoe und Blennorrhoe den eiterigen Ausfluß;
9. bei Hundswut den Speichel;
10. bei Masern und Scharlach die Hautschuppen, wahrscheinlich auch die Mund- und Nasensekrete und das Blut;
11. bei Meningitis cerebrospinalis das Rachen- und Nasensekret, bei Lepra das Nasensekret.

Bei allen septikämischen Infektionen muß natürlich eigentlich der ganze Körper des Erkrankten als infektiös betrachtet werden, kommt aber für eine Verbreitung der Infektion nur insoweit in Frage, als Kommunikationen zwischen dem Körperinnern und der Außenwelt bestehen.

Es ist selbstverständlich, daß ebenso wie der erkrankte Mensch auch das kranke Tier den Ausgangspunkt von menschlichen Infektionen bilden kann, wenn der Mensch für den betreffenden Krankheitserreger empfänglich ist. Diese übertragbaren Tierkrankheiten bezeichnet man gewöhnlich als Zoonosen. Dahin gehören z. B. Milzbrand, Rotz, Rattenpest, Tuberkulose, das Maltafieber der Ziegen, die Hundswut, Maul- und Klauenseuche, Psittakosis der Papageien. Auch hier müssen wir je nach der Verbreitung des Krankheitserregers die Ausscheidungen, eventuell auch den ganzen Körper als infektiös betrachten, demgemäß auch Nahrungsmittel

(Milch, Fleisch), die von solchen Tieren stammen (Infektionen mit Typus bovinus des Tuberkelbazillus durch Milch und Fleisch perlsüchtiger Kühe, mit Maltafieber [Ziegen] und Maul- und Klauenseuche durch die Milch, mit Paratyphus, mit Milzbrand durch Fleisch).

Neben dem kranken Menschen können natürlich auch die Leichen Infektionsquellen bilden. Vielfache Untersuchungen haben gezeigt, daß die Gefahr eigentlich aber nur von der frischen, nicht eingesargten Leiche ausgeht. Im Sarg ist 1. ein dichter Abschluß gegen das Erdreich wenigstens für die erste Zeit gegeben, falls er genügend sicher konstruiert ist, und 2. gehen die pathogenen Mikroorganismen, soweit sie nicht sporenbildend sind, in dem Konkurrenzkampf mit anderen saprophytischen Fäulnisregnern meist rasch zugrunde, so daß auch die Gefahr einer Verschleppung durch Würmer, Insektenlarven, usw. die an den Verwesungsprozessen stark beteiligt sind, ziemlich ausgeschlossen erscheint. Typhusbazillen hat man allerdings bis zu 3 Monaten aus Leichen wieder züchten können. Das den Särgen anliegende Erdreich hat sich als frei von Infektionserregern, selbst wenn solche in der Leiche vorhanden waren, erwiesen. Praktisch dürfte daher die Verbreitung der Infektionen durch eingesargte Leichen, Friedhöfe usw. keine Rolle spielen.

Nicht nur auf der Höhe der Krankheit bildet der Organismus den Ausgangspunkt von Infektionen, sondern auch in der Rekonvaleszenz. Ja, auch dann, wenn sämtliche Krankheitssymptome bereits geschwunden sind, kann der früher erkrankte Körper noch Krankheitserreger beherbergen und ausscheiden. Erstreckt sich die Ausscheidung der Krankheitserreger über die Rekonvaleszenz hinaus, so bezeichnet man derartige Personen als Dauerausscheider. So werden in Deutschland nach Frosch etwa 2½% aller Typhuskranken zu Dauerausscheidern, bei denen man oft noch nach vielen Jahren die Typhusbazillen im Kot nachweisen kann. Aber auch bei anderen Krankheiten, bei Meningitis, Cholera, Diphtherie, Pest, Weilscher Krankheit, sind die Erreger, wenn auch nicht jahrelang, so doch monatelang in den Ausscheidungen festgestellt worden. Mitunter ist die Anwesenheit der Erreger doch noch von Krankheitssymptomen, wenn auch latenten, begleitet. Dahin gehört die Rhinitis fibrinosa als chronische Diphtherie, die Gallensteinerkrankungen der Typhusdauerausscheider, die erst nach Jahren häufig manifest werdenden Ansiedelungen der Tuberkelbazillen in den Lungen, Bronchialdrüsen und Knochen.

Aber auch ganz gesunde Menschen beherbergen Krankheitserreger, welche Autoinfektionen des betreffenden „Bazillenträgers“, aber auch in weitem Umfange Erkrankungen anderer Personen veranlassen können. So finden wir die pyogenen Kokken, vor allem die Staphylo-, aber auch Streptokokken auf den Schleimhäuten und auf der Haut gesunder Menschen fast stets. Ebenso sind die Pneumokokken in großer Zahl bei gesunden Personen auf den Tonsillen und im Speichel gefunden worden, und es ist klar, daß damit Autoinfektionen von Wunden, puerperale Erkrankungen, Anginen, Pneumonien usw. beim Hinzutreten disponierender Momente entstehen können, aber auch andere gesunde Personen infiziert werden können. Freilich scheinen die Tierexperimente zu beweisen, daß nicht alle derartig beim Gesunden gefundenen Mikroorganismen wirklich virulent sind, insbesondere nicht die Staphylokokken. Indessen beherrschen wir auch im Experiment

die Bedingungen noch nicht, unter denen solche scheinbar saprophytischen Mikroorganismen pathogen werden können. Viel seltener sind schon die Befunde von gesunden Bazillenträgern, wenn es sich um Erreger handelt, die eine ausgesprochen spezifische Wirksamkeit besitzen und ein typisches Krankheitsbild hervorrufen. Hier finden wir die Krankheitserreger in der Regel nur bei solchen gesunden Personen, die mit Kranken nachweislich in Berührung gekommen sind. Dahin gehören die Befunde von Bazillenträgern in der Umgebung von Diphtherie- und Meningitiskranken, von Cholera-, Typhus-, Paratyphus- und Ruhrkranken, sowie von Tuberkulösen. Ganz besonders hoch scheint die Zahl der Bazillenträger in der Umgebung von Diphtherie- und Meningitiskranken zu sein.

Zur Erklärung dieser Befunde von Dauerausscheidern und Bazillenträgern muß man, wie hier nur kurz angedeutet werden kann, die Erscheinungen der erworbenen und natürlichen Immunität heranziehen. Bei den Dauerausscheidern kann man ungezwungen annehmen, daß sie selbst einerseits gegen die krankmachende Wirkung der Erreger ganz oder teilweise durch erworbene Immunität geschützt sind, während andererseits die Erreger durch den Aufenthalt im immunen Organismus sich an die Wirkung der Schutzstoffe, also z. B. an bakterizide, gewöhnt haben oder, wie man sich ausdrückt, „serumfest“ geworden sind. Bei den gesunden Bazillenträgern muß man einen hohen Grad von natürlicher Immunität und den Wegfall der für die Infektion disponierenden Momente voraussetzen.

Auch bei gesunden Tieren scheinen ähnliche Verhältnisse vorliegen zu können, wie die zahlreichen Befunde von Paratyphusbazillen im Darm normaler Schlachttiere, von Tetanuserregern im Pferdemit beweisen.

Infektionswege (Transportmittel).

Von dem erkrankten Organismus aus vollzieht sich die Verbreitung der Krankheitserreger vornehmlich in den Ausscheidungen der Kranken. Die Wege, welche die Erreger nunmehr einschlagen, sind vielfach Zufälligkeiten ausgesetzt; denn sie geraten nunmehr unter höchst wechselnde Verhältnisse. Ob sie die Infektion weiter verbreiten, hängt wesentlich davon ab, daß sie in ein Transportmittel, einen Infektionsweg geraten, der ihren biologischen Anforderungen entspricht, und zu einem gesunden Individuum hinleitet. Die Erreger müssen nicht nur am Leben, sondern auch virulent erhalten werden oder gar die Möglichkeit der Vermehrung haben. Die Widerstandsfähigkeit der einzelnen Arten von Krankheitserregern, ja selbst von Stämmen der gleichen Art, aber differenter Herkunft ist, wie uns die experimentelle Forschung gezeigt hat, namentlich gegenüber den fast überall in der Außenwelt vorhandenen Einflüssen des Lichtes, der Wärme, der Feuchtigkeit und des Nährsubstrates eine außerordentlich verschiedene. Am schärfsten sind diese Unterschiede bekanntlich zwischen sporenbildenden und nicht sporenbildenden Arten, zwischen aëroben und anaëroben Bakterien ausgeprägt. Indessen auch innerhalb dieser Gruppe existieren die mannigfachsten Unterschiede, namentlich in bezug auf das Verhalten gegen Licht, Wärme und Austrocknung, das Sauerstoffbedürfnis sowie gegen die konkurrierenden Einflüsse anderer Bakterienarten. Je widerstandsfähiger die Organismen diesen Einflüssen

gegenüber sich erweisen, um so länger und vielfach verschlungener wird sich der Infektionsweg, um so mannigfaltiger werden sich die Transportmittel gestalten können, welche die Keime vom gesunden zum kranken Menschen führen. Je weniger widerstandsfähig die Erreger sind, um so kürzer muß der Weg, um so beschränkter die Zahl der Transportmittel sein, und wir werden in der Gruppe der Krankheiten, die durch wenig widerstandsfähige Erreger erzeugt werden, gerade diejenigen finden müssen, die früher als direkt kontagiöse bezeichnet wurden, sowie diejenigen, die verhältnismäßig kurzdauernde Epidemien veranlassen. Die experimentellen Ergebnisse stimmen hier in vielen Fällen gut mit den empirischen Beobachtungen überein. Gono- und Meningokokken, Influenza-, Choleravibrionen und Pestbazillen sowie Syphilisspirochäten gehen z. B. ziemlich rasch durch Austrocknung zugrunde. Dabei ist allerdings immer zu betonen, daß 1. die Erreger in den Ausscheidungen des Kranken vielfach in schleimige, schwer austrocknende, dichte Hüllen eingebettet sind und dadurch sich namentlich in dickeren Schichten angetrocknet länger am Leben erhalten können und daß 2. die widerstandsfähigeren Organismen, wie die Eiterkokken, der Pyocyaneus, die Tuberkel-, Typhus- und Diphtheriebazillen sowie die sporenbildenden Milzbrand- und Tetanusbazillen, selbstverständlich auch direkt kontagiös wirken können, gleichzeitig aber eben auch einer weiteren Verbreitung, einem längeren Infektionswege angepaßt sind.

1. Als kürzesten Infektionsweg müssen wir die direkte Berührung mit solchen Körperstellen des erkrankten Menschen betrachten, die mit dem Infektionserreger infiziert oder besudelt sind. Als solche direkten Berührungen kommen in erster Linie in Betracht der Händedruck, das Küssen, der Koitus. Darm-, Mundhöhlen- und Hautinfektionen werden auf solche Art besonders häufig verbreitet werden können. Besonders die mangelhafte Reinigung der Hände nach Abortgebrauch dürfte für die Verbreitung der Darminfektionen eine große Rolle spielen.

2. Auf die gleiche Weise kann natürlich auch der gesunde Mensch, wenn er Bazillenträger ist, durch direkte Berührung weiter infizieren. Namentlich die zahlreichen Fälle von Darminfektionen, die von Typhus, Paratyphus und Dysenteriebazillenträgern ausgehen, beweisen diese Möglichkeit.

3. Ein weiteres Transportmittel stellen gesunde Tiere dar: namentlich Insekten, wie Flöhe, Wanzen, Zecken, Ameisen, Fliegen (Typhus), können die Krankheit vom erkrankten Tier oder Menschen auf gesunde Personen, Nahrungsmittel und Gegenstände übertragen. Auch Austern (Typhus, Cholera) sowie Fische und Eingeweidewürmer sind anscheinend fähig, Krankheitserreger aufzunehmen, längere Zeit in ihrem Darm zu beherbergen und auf Gesunde zu übertragen. Inwieweit z. B. die ungeheure Verbreitung, welche die Darmparasiten (*Ascaris*, *Trichocephalus* usw.) in dem jetzigen Weltkrieg im Darne der Kriegsteilnehmer gefunden haben, zur Vermittlung von Infektionen beigetragen hat, bedarf noch der Klärung. Wohl zu unterscheiden sind von diesen Fällen, wo die gesunden Tiere nur die Rolle von Bazillenträgern übernehmen, diejenigen, in denen sie, wie die Stechmücken bei der Malaria, als Zwischenwirte fungieren. Jedenfalls lassen all diese Erscheinungen die instinktive Abneigung

aller zivilisierten Menschen gegen häusliches Ungeziefer als hygienisch berechtigt erscheinen.

4. Unzweifelhaft ist die Luft als Keimtransporteur in ihrer Bedeutung vielfach überschätzt worden, wenigstens soweit es sich um den Transport auf lange Strecken und um Infektionen, die in der freien Atmosphäre zustande gekommen sein sollen, handelt. Gerade das, was man früher als Luftinfektion betrachtet hat, ist vielleicht vielfach eher auf einen Transport der Keime durch Insekten zurückzuführen. Charakteristisch ist, daß im flugfähigen Staub der Straßen Tuberkelbazillen niemals nachgewiesen werden konnten. Viel größere Bedeutung besitzt entschieden schon die Luftinfektion in geschlossenen Räumen, wengleich auch hier der direkte Kontakt öfter eine Rolle spielen dürfte wie die Verbreitung der Keime durch die Luft, welche bekanntlich durch feinste Stäubchen und feinste Tröpfchen erfolgen kann. Bei der Verbreitung in Staubform, die natürlich nur für die gegen Austrocknung widerstandsfähigen Keimarten, wie die Tuberkelbazillen, Eiterkokken, Milzbrandsporen usw., in Betracht kommt, ist aber, wie die Tierexperimente gezeigt haben, nicht nur die Bildung eines sehr feinen, sondern auch sehr massenhaften Staubes notwendig, namentlich dann, wenn durch Inhalation eine Tuberkulose erzeugt werden soll. Viel wichtiger und häufiger vorkommend ist entschieden die Tröpfcheninfektion, die von Flügge und seinen Schülern zuerst in ihrer Bedeutung gewürdigt wurde. Die feinsten, beim Husten, Sprechen, Niesen entstehenden Tröpfchen scheinen noch bis zu $1\frac{1}{2}$ m Entfernung flug- und infektionsfähig für die in der Nähe befindlichen Personen zu sein, so daß dieser Infektionsmodus sicherlich bei allen Erkrankungen, die in den oberen und unteren Respirationswegen ihren Sitz haben, insbesondere bei Influenza, Tuberkulose, Diphtherie, Pestpneumonien, Meningitis, eine große Bedeutung besitzt.

5. Ebenso überschätzt wie die Luft als Infektionsträger wurde zeitweise der Boden. Es ist klar, daß die oberflächlichen Bodenschichten, wie alle Gegenstände in unserer Umgebung, mit den Ausscheidungen der kranken Menschen und Tiere, also den Erregern, beschmutzt werden können, die sich je nach ihrer Widerstandsfähigkeit gegen Licht, Wärme und Austrocknung verschieden lange Zeit darin halten können. So ist es verständlich, daß wir namentlich solche pathogenen Mikroorganismen darin finden und vom Boden aus infizieren sehen, die, wie der Bazillus des malignen Ödems, des Rauschbrandes, des Tetanus und des Milzbrandes, Sporen bilden. Epidemiologisch ist von Interesse, daß Typhusepidemien im Anschluß an Erdaufgrabungen entstanden sind, namentlich wenn diese in Städten oder Krankenhäusern vorgenommen wurden, in welchen nachweislich früher Versitzgruben bestanden und der Typhus geherrscht hatte. Da auch experimentell eine längere Haltbarkeit des Typhusbazillus in den oberen Bodenschichten nachgewiesen werden konnte, so müssen wir die Bedeutung des Bodens für diese — allerdings vereinzelt — Fälle von Typhusepidemien ebenso anerkennen, wie für die Verbreitung des Milzbrandes und des Maltafiebers durch solche Weiden, wo milzbrandkranke Schafe oder maltafieberkranke Ziegen ihre Dejekte deponiert oder die Kadaver kranker Tiere vergraben wurden. Bei der schwer zu vermeidenden Verschmutzung des Bodens mit Kot und Urin in den vorderen Stellungen dürfte

auch im Weltkrieg der Boden zur Verbreitung von Darminfektionen — mitunter durch Vermittlung des Trinkwassers (Granatlöcher!) — ebenso beigetragen haben, wie der gedüngte Boden überhaupt die Wundinfektionen mit Tetanus und Gasbrand hervorgerufen hat (mit Boden beschmutzte Geschosse oder Splitter). Trotzdem müssen aber die Pettenkoferschen Anschauungen, wie oben bereits ausgeführt wurde, namentlich soweit sie den Reifungsprozeß pathogener Mikroorganismen im Boden betreffen, vorläufig als durch das Experiment nicht genügend gestützt gelten. Die tieferen Bodenschichten sind bekanntlich keimfrei und, wenn auch ein lockerer poröser Boden dem Eindringen der Mikroorganismen weniger Widerstand entgegensetzen wird wie ein kompakter, so ist es schwer zu erklären, wie aus der Tiefe des Bodens die Keime, falls keine Aufgrabungen stattfinden, wieder an die Oberfläche gelangen sollen, von der aus sie allerdings ebenso, wie von anderen beschmutzten Gegenständen aus, durch die Füße der Tiere und Menschen, durch Insekten, durch die Luft in Staubform, weiter verschleppt werden können. Die Möglichkeit, daß Regenwürmer, Fliegenmaden diesen Transport aus der Tiefe besorgen, ist zwar nicht auszuschließen, aber experimentell nicht bewiesen. Immerhin hat uns die Erfahrung belehrt, daß die Fernhaltung der Abfallstoffe vom Boden anscheinend die Infektionsgefahr vermindert. Wenn auch in trockenen Abfallstoffen das Leben der meisten pathogenen Mikroorganismen nur ein sehr beschränktes ist, so können sich die Erreger, namentlich der Darminfektionen, in dem flüssigen Abortgruben- und Tonneninhalt, auch wohl in der Kanaljauche, also den feuchten Abfallstoffen, mitunter wochen- und monatelang lebend erhalten. Es ist klar, daß unter solchen Umständen eine Fortschaffung aller Abfallstoffe, mag es sich nun um Haus- und Küchenabwässer, um Müll, Hauskehricht, Abfälle vom Schlachthof, Mist von Tieren handeln, aus der nächsten Nähe der Behausung eine Minderung der Infektionsgefahr von nicht zu unterschätzender Bedeutung darstellen muß, wie sie tatsächlich auch in den Statistiken mancher Städte nach Einführung der Kanalisation zum Ausdruck zu kommen scheint.

6. Die Verbreitung der Infektionserreger durch die Ausscheidungen des Kranken und der Bazillenträger lassen es als selbstverständlich erscheinen, daß auch Wasser, Nahrungsmittel und infizierte Gegenstände in der Umgebung des Kranken als Transportmittel für die Infektionserreger fungieren können. Die vielen Infektionsmöglichkeiten, denen namentlich das Wasser ausgesetzt ist, hier zu erörtern, würde zu weit führen. Es sei nur darauf hingewiesen, daß, sofern nicht eine keimfreie Filtration, die nur durch sterilisierte Tonkerzen erreichbar ist, oder eine Abtötung der Keime durch Erhitzung des Wassers oder Behandlung mit Desinfektionsmitteln stattfindet, eigentlich keine Wasserversorgungsquelle vollständigen Schutz gegen Infektionen gewährt. Die Gefahren, die das Oberflächenwasser aus Seen, Flüssen und Teichen, aber auch, wie namentlich Gärtner gezeigt hat, das Quellwasser, ebenso wie das Wasser schlecht angelegter oder undichter Brunnen mit sich bringen kann, sind hinlänglich bekannt und können hier nicht eingehender gewürdigt werden. Die Herkunft des Wassers aus gedüngten Feldern, aus der Nähe menschlicher Wohnstätten, die lange Berührung, welche das Oberflächenwasser mit

der Luft hat, die verunreinigenden Zuflüsse, die es erhält, die Beschmutzungen, denen es durch Waschen, direkte Entleerung von Fäkalien (Binnenschiffer, marschierende Truppen, in den vorderen Grabenstellungen usw.) usw. ausgesetzt ist, lassen diese Erscheinungen verständlich erscheinen. Zweifellos würde die Infektionsgefahr durch das Wasser eine noch viel größere sein, wenn nicht namentlich in offenen Flußläufen durch bakterienfeindliche Wirkungen (Licht, Temperatur, Sauerstoff, Bewegung, konkurrierende Saprophyten, fressende Infusorien (Emmerich), Aufnahme durch höher entwickelte Tiere), ferner auch durch Sedimentierung eine Selbstreinigung des Wassers zustande käme. Tatsächlich verschwinden die meisten Infektionserreger aus dem fließenden Wasser verhältnismäßig schnell, so daß der Untersucher, der den Zusammenhang einer Epidemie mit dem Trinkwasser durch den Nachweis der Erreger sichern will, meist zu spät kommt. Außerdem wird der Nachweis noch durch das Vorhandensein von saprophytischen Mikroorganismen erschwert, welche den pathogenen Darminfektionserregern sehr ähnlich sind und nur durch spezifische Reaktionen (Agglutination) von ihnen abgetrennt werden können. Deswegen müssen auch alle älteren Befunde namentlich von Cholera- und Typhuserregern im Wasser als zweifelhaft bezeichnet werden. Immerhin haben wir jetzt schon eine ganze Reihe von sicheren, durch serologische Reaktionen gestützten Befunden, in denen Typhus-, Paratyphus-, Dysenterie- und Cholerabazillen im Trinkwasser nachgewiesen wurden und auch der Zusammenhang mit gleichzeitig auftretenden größeren und kleineren Epidemien nachgewiesen werden konnte. Es muß aber betont werden, daß es sich in den meisten Fällen um ganz grobe Verunreinigungen mit Dejekten, die durch unglückliche Zufälle oder Nachlässigkeit entstanden waren, gehandelt hat. Künstliche Infektionen von Brunnen und Wasserleitungen durch Kulturen, wie sie von unverständigen Personen im Anfange des Weltkrieges den Feinden zugeschrieben wurden, dürften sehr schwer wirksam zu gestalten sein, da sie schon mit großen Mengen erfolgen müßten, um einigermaßen Erfolg zu versprechen: in den meisten Wässern gehen, wie erwähnt, die Infektionserreger rasch zugrunde.

Unter den Nahrungsmitteln kommt für die Verbreitung der Infektionen in erster Linie die Milch in Betracht. Sie ist einmal ein Nahrungsmittel, das in großen Quantitäten genossen wird, weiter ein gutes Nährsubstrat für eine große Zahl von Krankheitserregern und schließlich durch die nicht sehr reinliche Art ihrer Gewinnung (kotbeschmutzte Euter der Tiere und Hände der Melker, unreine Gefäße, ungenügende Abkühlung) der Infektion und Vermehrung der Erreger besonders ausgesetzt. Die Fälle, in denen sie direkt vom kranken Tiere pathogene Mikroorganismen übertragen kann, sind bereits oben erwähnt. Erfahrungen aus der neueren Zeit haben bewiesen, daß namentlich die Sammelmolkereien zur Verbreitung von Typhus, Paratyphus, Diphtherie und Scharlach beitragen können. Insbesondere hat sich gezeigt, daß das lokalisierte Befallensein von bestimmten Stadtvierteln, Straßen, Häusern durch Typhusepidemien, das scheinbar für eine örtliche Disposition im Pettenkoferschen Sinne sprach, auf die Versorgung der betreffenden Lokalität durch eine Sammelmolkerei oder ein Milchgeschäft, in welchem Bazillenträger beschäftigt waren, zurückgeführt werden konnte. Die lange Haltbarkeit, die Typhus-, Paratyphus-

und Diphtheriebazillen in der Milch besitzen, lassen es verständlich erscheinen, daß vielleicht mitunter auch andere Milchprodukte, wie Butter und Käse, als Transportmittel der Infektionserreger dienen können. Weniger gefährlich, wie die Milch, ist schon das rohe Fleisch. Auch hier sei zunächst auf die Fälle hingewiesen, wo das Fleisch des kranken Tieres infizierend wirken kann. Daß Paratyphusepidemien durch frisches Fleisch verbreitet werden können, erscheint bei dem Vorkommen der Erreger im Darmkanal normaler Tiere leicht verständlich. Auf die durch den Genuß bereits zersetzten Fleisches und sonstiger verdorbener Nahrungsmittel (konservierte Gemüse, Würste, Hackfleisch, Pasteten, Kartoffelsalat usw.) hervorgerufenen Fleischvergiftungsepidemien kann hier nur kurz hingewiesen werden. Zum Teil handelt es sich hier um wirkliche Infektionen, dergestalt, daß in dem Darmkanal des infizierten Menschen noch eine Vermehrung der eingebrachten Erreger stattfindet (Paratyphusgruppe, Alkaligenes, Proteusarten usw.), zum Teil sind es Intoxikationen, hervorgerufen durch Gifte, die bereits durch Bakterienwucherung in dem aufgenommenen Fleische oder sonstigen Nahrungsmitteln vorgebildet sind. Vegetabilische Nahrungsmittel dürften verhältnismäßig seltener als Transportmittel für Infektionserreger in Betracht kommen. Nur auf die Beschmutzung mit Jauche, welcher Gemüse und Salate auf den Feldern häufig ausgesetzt sind, auf die Gefahren, die schlecht konservierte Gemüse mit sich bringen können, sei hier hingewiesen. Getränke, wie Mineralwässer, Limonaden und Bier, bieten den Darminfektionserregern mitunter wohl die Möglichkeit der Existenz, dürften aber praktisch bei der Verbreitung von Infektionen kaum eine erhebliche Rolle spielen. Selbstverständlich muß man sich immer vor Augen halten, daß hier, wie bei allen Nahrungs- und Getränkeaufnahmen, auch das zur Reinigung der Gefäße, Eßbestecke usw. bestimmte Wasser infiziert sein kann, ein Fall, der namentlich bei Beschäftigung von Bazillenträgern in den Küchen großer Anstalten nicht selten vorzukommen scheint.

Eß- und Trinkgeschirre spielen überhaupt unter den infizierten Gegenständen wohl eine beträchtliche Rolle als Transportmittel der Infektion. In Betracht kommen hier namentlich die Darminfektionen, Diphtherie, Syphilis. Weiter sind hier zu nennen die Kleider und die Wäsche, die, mit den Ausscheidungen der Kranken beschmutzt, namentlich die Verbreitung von Darminfektionen, Pest und Pocken übernehmen können. Bei der Neigung der Kinder, alle in ihrer Umgebung befindlichen Gegenstände, wie Spielzeug, Bilderbücher usw., mit Speichel zu beschmutzen, muß gerade bei den Kinderkrankheiten (Masern, Scharlach, Diphtherie) den infizierten Gegenständen eine gewisse Bedeutung zugesprochen werden. Daß alle Materialien tierischen Ursprungs, wie Federn, Haare, Knochen, Felle, die eine industrielle Verwertung finden, solche Krankheitserreger, die gegen Austrocknung widerstandsfähig sind (Milzbrandsporen), verbreiten können, ist ohne weiteres klar, ebenso, daß durch die Neuverarbeitung von bereits gebrauchten Materialien (Lumpen, Bettfedern, Matratzen) besondere Gefahren entstehen können (Verbreitung von Milzbrand, Pocken, Tuberkulose).

Welche Transportmittel bei den einzelnen Infektionskrankheiten besondere Wichtigkeit besitzen, das hängt wesentlich von den Ein-

trittspforten, die den Erregern im Organismus offenstehen und die bereits in dem Kapitel über Infektion eine Besprechung erfahren haben, ab. Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß z. B. für die Erreger der Darminfektionen wesentlich mehr Infektionswege in Betracht kommen als für diejenigen Krankheiten, bei welchen der Erreger auf dem Blut- oder Lymphwege eindringt, also erst eine Kontinuitätstrennung von Haut oder Schleimhäuten stattfinden muß. Die stärkste Einschränkung erfahren die Infektionswege in den Fällen, wo der Erreger eines Zwischenwirtes bedarf und nur vom Blut- oder Lymphwege aus eindringen kann. Es sei nochmals ausdrücklich betont, daß man eine Ausschließlichkeit einer derartigen Übertragungsart nur dann annehmen darf, wenn eine exogene Entwicklung und Vermehrung des Infektionserregers in dem Zwischenwirt nachgewiesen ist oder wenn bei noch unbekanntem Erreger wenigstens die epidemiologischen Beobachtungen und Infektionsexperimente für die Ausschließlichkeit dieser Übertragungsart sprechen.

Der Infektionsweg ist von bestimmender Bedeutung für die Ausbreitungsart und Größe der Epidemien. So haben die Erfahrungen während der Choleraepidemien von 1892/93, wie bereits erwähnt, Koch dazu geführt, zwei charakteristische Formen von Epidemien je nach dem Infektionswege



Diagramm 3. Cholera in Boizenburg.

Diagramm 2. Cholera in Hamburg.

abzugrenzen. Werden, wie das in der Hamburger Epidemie (s. Diagramm 2) der Fall war, die Infektionserreger durch das Trinkwasser bei zentraler Versorgung übertragen, so wird sich ein explosionsartiger Ausbruch der Epidemie geltend machen, dergestalt, daß die Zahl der Fälle schon in wenigen Tagen die höchste Höhe erreicht, um nachher

mit dem Verschwinden der Infektionserreger aus dem Wasser verhältnismäßig schnell wieder abzusinken. Erfolgt die Übertragung des Infektionsstoffes durch direkten Kontakt, so werden wir eine länger dauernde Epidemie, aber mit verhältnismäßig geringerer Frequenz der Fälle am gleichen Tage beobachten können. Ein Beispiel dieser Art bietet die Choleraepidemie in Boizenburg (s. Diagramm 3) dar.

Disponierende Momente.

Ebenso wichtig wie der Infektionsweg können aber für die Ausbreitung einer Epidemie diejenigen Momente werden, welche wir gemeinhin als disponierende bezeichnen. Nach dem früher Gesagten und in dem Kapitel für Infektion Dargelegten werden sie ihre Wirkung hauptsächlich nach zwei Richtungen hin äußern können. Einmal können Bedingungen gegeben sein, welche die Infektionsmöglichkeit erhöhen und zweitens solche, welche die Empfänglichkeit des einzelnen Individuums oder breiter Volksmassen steigern. Eine Erhöhung der Infektionsmöglichkeit ist einmal denkbar dadurch, daß die Erhaltung und Vermehrung der Infektionserreger bzw. seiner Zwischenwirte begünstigt wird, ferner aber auch dadurch, daß leicht gangbare Infektionswege geöffnet werden. Eine Begünstigung des Erregers und seiner Zwischenwirte kann — wie nach dem Obengesagten leicht verständlich ist — vor allen Dingen dadurch zustande kommen, daß die Ansprüche in Bezug auf Licht, Wärme, Feuchtigkeit und Nährstoffe befriedigt werden, bzw. hemmende Einflüsse dieser Art in Wegfall kommen. Leicht gangbare Infektionswege sind gegeben durch direkten Kontakt mit infizierten Personen oder Tieren, durch Trinkwasser und Nahrungsmittel, die von vielen Personen genossen werden und der Infektion ausgesetzt sind. Eine Erhöhung der Disposition für den einzelnen wie für ganze Bevölkerungsgruppen kann durch alle diejenigen Momente geschaffen werden, welche den Eintritt des Erregers in den Organismus und seine Vermehrung in demselben begünstigen. Hier wären in erster Linie klimatische Einflüsse, welche durch Wärmestauungen oder Erkältungen die Widerstandskraft des Organismus herabsetzen können und in gleichem Sinne wirkende Einflüsse der Lebensweise (schlechte Ernährung, überfüllte Wohnungen, gesundheitsschädliche Arbeit, Überarbeit, Alkoholismus) zu nennen.

Die große Zahl der hier in Betracht kommenden Faktoren macht es verständlich, daß wir im Einzelfalle meist nur sehr schwer entscheiden können, ob die Infektionsmöglichkeit oder die Disposition erhöht ist. Denn eine ganze Anzahl der oben erwähnten Faktoren können, wie wir noch sehen werden, nach beiden Richtungen hin wirken. Am ehesten lassen sich Wirkungsrichtungen dieser Einflüsse noch trennen für die ausschließlich durch Zwischenwirte übertragbaren Krankheiten, wie die Malaria. Aber gerade darin, daß wir für die meisten anderen Infektionskrankheiten sie nicht voneinander scheiden, vor allen Dingen nicht richtig bewerten können, ist der schwächste Punkt in unseren epidemiologischen Anschauungen und Bekämpfungsmaßnahmen gegeben. Es kommt noch hinzu, daß auch die Erscheinungen der erworbenen Immunität hier ihre Wirkung äußern können. Durch frühere Ausbreitungen einer Seuche, die in großem

Umfange geherrscht hat, kann die Zahl der empfänglichen Individuen so herabgesetzt sein, daß alle anderen oben erwähnten Einflüsse an Bedeutung zurückstehen, daß die Seuche zum Erlöschen kommt oder nur in beschränktem Umfange auftritt, obgleich alle anderen Bedingungen für eine Ausbreitung günstig sind. Es ist leicht erklärlich, daß bei einer solchen Kompliziertheit der Einflüsse alle epidemiologischen Theorien auf die Dauer sich als unhaltbar erweisen müssen, die, wie die Pettenkofersche, **einen** beeinflussenden Faktor in den Vordergrund stellen und andere auszuschalten versuchen. Bis jetzt kann eigentlich nur der Nachweis der Entwicklung des Infektionserregers in einem Zwischenwirt zu einer Einschränkung der begünstigenden Bedingungen führen.

Die Schwierigkeit, die einzelnen disponierenden Faktoren voneinander zu trennen, tritt uns schon entgegen, wenn wir den Einfluß der Rasse, des Alters und des Geschlechts auf die Ausbreitung der Epidemien betrachten.

Die Erfahrungen der Tierzüchter und auch einzelne Laboratoriumsexperimente beweisen uns zwar, daß es eine Rassendisposition geben kann; so sind die Yorkshireschweine gegen den Rotlauf resistenter, die edleren Rindviehrassen zur Tuberkulose disponiert. Bei künstlicher Infektion mit Tuberkulose zeigen sich z. B. Büffelkälber wesentlich widerstandsfähiger wie die Abkömmlinge unserer gewöhnlichen Rindviehrassen. Aber die Angaben, die man über die Disposition oder Immunität bestimmter menschlicher Rassen gegen einzelne Infektionskrankheiten in älteren Lehrbüchern noch findet, bedürfen fast alle einer Korrektur. In einzelnen Fällen, wie z. B. bei der Immunität der farbigen Rassen gegen Syphilis, die Livingstone noch als Lehrsatz aufstellt, hat die Erfahrung gezeigt, daß bei dem früher beschränkten Verkehr nur die Infektionsmöglichkeit mangelte. Die Syphilis ist heute, wie bereits erwähnt, von der Küste her durch Europäer und Inder in das Innere von Afrika verschleppt worden und hat dort eine große Ausbreitung gefunden. In anderen Fällen, wo verschiedene Rassen zusammenleben und die eine mehr von einer Krankheit betroffen wird wie die andere, ist die scheinbare Disposition erklärlich durch die verschiedenen Lebensgewohnheiten. So kann man die geringere Erkrankungsziffer an Pest unter der in Indien lebenden Europäern unschwer auf ihre größere Reinlichkeit zurückführen. Schließlich spielt aber auch die erworbene Immunität mitunter hierbei eine Rolle. Wenn z. B. Europäer heute in tropischen und subtropischen Ländern für die Pocken eine geringere Disposition als die farbigen Rassen zeigen, so ist zu bedenken, daß die Vakzination hier auch bei solchen Europäern, die seit langer Zeit nicht geimpft wurden, mitunter noch einen Einfluß äußern kann.

Auch das, was man als Altersdisposition zu bezeichnen pflegt, ist vielfach nichts anderes als erworbene Immunität und erhöhte Infektionsmöglichkeit. Letztere besteht z. B. für Masern, Scharlach, Diphtherie, also die sogenannten Kinderkrankheiten, während der Schulzeit und es ist daher nicht wunderbar, wenn wir die größte Zahl der Erkrankungsfälle im schulpflichtigen Alter auftreten sehen. Auf der anderen Seite ist es leicht verständlich, daß es nunmehr im höheren Lebensalter für Masern und Scharlach empfängliche Individuen nur

noch wenige gibt, da durch das Überstehen dieser Krankheiten eine meist lebenslängliche Immunität erworben wird. Eine organische Disposition des Alters für Infektionen vom Darmkanal aus scheint bei Säuglingen in der Durchgängigkeit der Schleimhäute für Infektionserreger gegeben zu sein, welche das häufigere Auftreten von Fütterungstuberkulose sowie die Erscheinungen der Cholera infantum zu erklären geeignet ist.

Schwieriger zu erklären ist schon die Geschlechtsdisposition. Das Vorwiegen einer ganzen Anzahl Infektionskrankheiten beim erwerbsfähigen Manne kann zwar unschwer auf Berufsschädlichkeiten, den größeren Kontakt mit dem Leben und der Öffentlichkeit, seine größere Bewegungsfreiheit zurückgeführt werden. Das Überwiegen des weiblichen Geschlechtes unter den Typhusdauerausscheidern können wir vielleicht mit dem durch die mehr wagerechte Stellung der Gallenblase (Loeb) oder durch das Schnüren erschwerten Gallenabfluß in Zusammenhang bringen, der eine Entwicklung der Bazillen in der Gallenblase begünstigen kann. Aber unklar bleibt z. B., weshalb im Alter von etwa 2—3 Jahren mehr Mädchen als Knaben an Keuchhusten erkranken.

Die disponierenden Einflüsse der Lebensweise, welche vor allem durch die Art der Ernährung, der Wohnung und Arbeit, weniger durch die Kleidung charakterisiert wird, faßt man gewöhnlich als „soziale“ Faktoren zusammen. Sie sind in erster Linie bedingt durch die materielle Lage und Kultur des einzelnen Individuums, wie ganzer Bevölkerungsklassen. Gerade hier ist die Schwierigkeit besonders groß, die Wirkung der einzelnen Faktoren, wie Ernährung, Wohnung, Arbeit voneinander zu trennen, vor allem aber auch ihre Wirkungsrichtung zu bewerten, nämlich zu entscheiden, ob sie eine Erhöhung der Infektionsmöglichkeit oder aber der körperlichen Empfänglichkeit schaffen. Billige Nahrungsmittel, wie sie der Minderbemittelte bezieht, können unreinlicher gewonnen und aufbewahrt sein und dadurch die Infektionsgefahr erhöhen. Ungenügende Ernährung kann namentlich die Entwicklung einer bereits bestehenden chronischen Infektionskrankheit wie der Tuberkulose begünstigen. Das reiche Material, welches der Weltkrieg in bezug auf den Einfluß der Unterernährung voraussichtlich bringen wird, läßt sich zur Zeit noch nicht übersehen. Schlechte Wohnungen, die durch ihre Temperaturverhältnisse, wenn zu warm, die Sommerdiarrhoen der Säuglinge, wenn schlecht geheizt oder zu feucht, Erkältungskrankheiten, wie Pneumonien, chronischen und akuten Gelenkrheumatismus begünstigen können, sind meist auch überfüllt und gewähren dadurch eine größere Infektionsmöglichkeit, namentlich für Tuberkulose. Auch der Einfluß der Arbeit ist kein einheitlicher. Ein zu großes Maß von Arbeit, sogenannte Überarbeit, wird die Widerstandskraft des Organismus herabsetzen. In gleicher Weise können gewerbliche Gifte, wie das Blei, die Disposition für die Tuberkulose schaffen, kann der Staub durch seine verletzende Wirkung dem Tuberkelbazillus die Eingangspforten öffnen. Aber schon das Zusammensein vieler Menschen an der Arbeitsstätte muß die Infektionsmöglichkeit erhöhen, die auch noch durch besondere Gefahren von seiten der Arbeitsmaterialien (z. B. Lumpen, Haare, Tuberkulose, Milzbrand) gesteigert werden kann. Wenn somit auch eine Trennung und Bewertung dieser sozialen Einflüsse recht

schwierig erscheint, so soll damit keineswegs ihr Vorhandensein, ihre große Bedeutung für die Verbreitung der Infektionskrankheit und die Notwendigkeit sie genauer zu erforschen geleugnet werden.

Von den gleichen Gesichtspunkten müssen wir ausgehen, wenn wir diejenigen disponierenden Momente betrachten, die man namentlich früher als örtliche und zeitliche bezeichnet hat. Es ist nur natürlich, daß das Auftreten und Verschwinden der Epidemien in gewissen Jahreszeiten, das Verschontbleiben oder stärkere Befallensein gewisser Häuser, Orte und Länder schon frühzeitig die Aufmerksamkeit weiter Kreise erregte und daß man es zunächst mit kosmisch-tellurischen Erscheinungen, namentlich mit der Witterung und dem Klima in Verbindung brachte. Wie später, gleichfalls im Zusammenhang mit der Witterung, von Pettenkofer die Bodenverhältnisse zur Erklärung herangezogen wurden, ist bereits oben dargelegt worden. Bei einer Reihe, namentlich von tropischen, durch Protozoen verursachten Infektionskrankheiten hat diese örtliche und zeitliche Disposition eine überraschend einfache Erklärung durch die Entdeckung der Zwischenwirte und das Studium ihrer biologischen Bedürfnisse gefunden. So erscheint es uns heute leicht verständlich, daß die Malaria hauptsächlich in Flußniederungen und nach längeren Regenperioden auftritt, weil die kleinen Wasseransammlungen die besten Brutplätze für die Entwicklung der Stechmückenlarven abgeben. Der Nachweis der Übertragung des Fleckfiebers durch Läuse hat uns die Aufklärung dafür gebracht, daß gerade in den Winter- und Frühjahrsmonaten, wo die Verlausung am stärksten ist, auch das Fleckfieber sich am stärksten ausbreitet.

Wir sind heute in der Lage nachzuweisen, daß die Begrenzung der Schlafkrankheit auf gewisse Gebiete, namentlich auf die mit dichtem Buschwerk bestandenen Ufer von Flüssen und Seen durch die Existenzmöglichkeit bedingt ist, die hier den Stechfliegen gewährt wird. Wir können die zahlreichen Rekurrenzinfektionen in den Rasthäusern der afrikanischen Neger durch die Anwesenheit von Zecken erklären, die mit den Parasiten infiziert sind. Aber auch für eine Reihe anderer Infektionskrankheiten, die nicht durch Zwischenwirte übertragen werden, kann man heute das Gebundensein an gewisse Orte und Zeiten in wesentlich einleuchtenderer und einfacherer Weise, wie es in früheren und namentlich den Pettenkoferschen Betrachtungen der Fall war, erklären.

Wenn man nicht zu einer einseitigen Auffassung des Einflusses, den Zeit und Ort auf die Ausbreitung der Infektionskrankheiten bakteriellen Ursprungs ausüben, gelangen will, so muß man sich vor allem immer vor Augen halten, daß 1. alle Einflüsse der Außenwelt, namentlich die klimatischen, nicht nur auf den Infektionserreger, sondern auch auf den Menschen wirken und 2. auch hier wieder die Infektionsmöglichkeit oder die Disposition des Menschen erhöht oder herabgesetzt sein kann. Gerade in der Einseitigkeit, mit der vorwiegend der Einfluß, den Boden und Klima auf den Infektionserreger üben können, in Betracht gezogen wird, liegt die Schwäche der Pettenkoferschen Theorien. Aber auch in den Betrachtungen der rein bakteriologischen Schule

tritt dieses Moment, das der klaren Erkenntnis hinderlich ist, stark, ja mitunter noch stärker zutage.

Betrachten wir von solchen Gesichtspunkten ausgehend zunächst die Einflüsse des Klimas und der Witterung, die sich örtlich und zeitlich äußern können. Wenn wir die Darminfektionskrankheiten mehr in den Ländern der gemäßigten und der tropischen Zone und mehr im Sommer, die infektiösen Erkrankungen der Respirationswege seltener in den wärmeren Gegenden und hauptsächlich im Winter auftreten sehen, so ist es klar, daß hier ein Einfluß der Temperatur zutage tritt. Es wäre aber verfehlt, ihn etwa nur nach der Richtung hin zu deuten, daß die Entwicklung der Infektionserreger in der Außenwelt durch die Temperaturverhältnisse begünstigt oder gehemmt wird. Wir können allerdings annehmen, daß eine Erhöhung der Temperatur zu einer Vermehrung der Darminfektionserreger in der Außenwelt führt, namentlich in Nahrungsmitteln und im Wasser. Gleichzeitig beeinflußt sie aber auch den Menschen. Die Temperaturerhöhung schafft die Bedingungen der Wärmestauung, die bekanntlich für die Cholera infantum disponierend wirkt. Sie veranlaßt zu einer häufigeren und reichlicheren Getränkeaufnahme und bedingt dadurch eine größere Infektionsmöglichkeit, wenn die Wasserversorgung infiziert ist. Der Wassermangel, der im Sommer und in heißen Gegenden eintritt, veranlaßt häufig genug selbst Stadtverwaltungen, unreine Wasserversorgungen zum Trinken, Baden und Waschen heranzuziehen. Das Überwiegen derjenigen Krankheiten, welche von den Respirationsorganen ihren Ursprung nehmen, und dahin gehören wahrscheinlich auch Masern und Scharlach, in kälteren Gegenden und im Winter können wir mit Einflüssen auf die Infektionserreger vielleicht insofern in Zusammenhang bringen, als die abtötende Wirkung der Sonnenstrahlen infolge der geringeren Sonnenscheindauer gemindert ist. Eine direkt begünstigende Wirkung der Temperatur auf den Infektionserreger werden wir aber hier kaum annehmen können. Dagegen ist es klar, daß die kältere Außentemperatur die Infektionsmöglichkeit in anderer Weise erhöhen kann: in kälteren Gegenden und im Winter pflegen die Menschen sich mehr in geschlossenen Räumen aufzuhalten und dadurch sich auch der Infektion durch Kontakt und Luft mehr auszusetzen. Gleichzeitig schaffen solche Temperaturverhältnisse aber auch in höherem Maße die Gelegenheit zu Erkältungen, deren disponierende Wirkung auf Erkrankungen der Respirationsorgane wir als bewiesen ansehen können.

Auch bei anderen Erscheinungen örtlicher Disposition bzw. Immunität, die enger begrenzte Lokalitäten betreffen, werden wir uns derartige Erklärungsmöglichkeiten immer vor Augen halten müssen und nicht ohne weiteres die geologische Beschaffenheit des Bodens heranziehen dürfen, die von Pettenkofer so stark betont worden ist. Von ihr können wir eigentlich heute nur einen Einfluß als feststehend ansehen: nämlich daß eine lockere, poröse Beschaffenheit des Bodens leichter zu einer Verunreinigung des Grundwassers und damit zu einer Infizierung der Wasserversorgung führen kann. Die interessanten, oben erwähnten Versuche Emmerichs und seiner Mitarbeiter über die abtötende Wirkung einzelner Bodenarten auf Infektionserreger bedürfen noch der Fortführung und weiteren Aufklärung. Von den sogenannten choleraimmunen Orten kann man eigentlich

bis jetzt nur behaupten, daß Cholera Todesfälle in größerer Zahl nicht aufgetreten sind. Ob leichtere Erkrankungen nicht trotzdem vorhanden waren, kann, da es sich um ältere Angaben aus Zeiten handelt, in denen die bakteriologische Diagnose und Anzeigepflicht noch nicht genügend durchgeführt war, nicht mit Sicherheit behauptet werden. Daß das stärkere Befallensein, also die Disposition gewisser Stadtviertel, Straßen und Häuser für Typhus und andere Darminfektionen sich vielfach, wenn auch nicht immer, aus einer gemeinsamen Wasser- oder Milchversorgung erklären läßt, daß die Anwesenheit von Bazillenträgern zu örtlich begrenzten Epidemien führen kann, wurde schon oben mehrfach betont.

Für die Erklärung örtlicher und zeitlicher Einflüsse müssen aber auch die Erscheinungen der erworbenen Immunität herangezogen werden. Ein Ort, ja ganze Landstrecken können bei einer früheren Epidemie so durchseucht sein, daß sie in einer späteren, in angrenzenden Lokalitäten herrschenden Epidemie auch bei nachgewiesener Einschleppungsgefahr ganz verschont bleiben oder nur wenig ergriffen werden, weil es eben infolge der früheren Durchseuchung an empfänglichen Individuen mangelt. So erklärt es sich auch vermutlich, daß in manchen Städten und Ländern gerade die einwandernden Fremden z. B. durch Darminfektionen (Typhus, Paratyphus, Cholera) besonders gefährdet sind. Die Wichtigkeit dieses Momentes, der Massenimmunität, wird aber auch dadurch illustriert, daß das Auftreten der akuten Exantheme, wie Masern und Scharlach, auf abgelegenen Inseln, die bis dahin infolge mangelnder Einschleppungsgefahr verschont geblieben sind, sich ganz anders gestaltet. Hier treten sie nicht mehr als Kinderkrankheiten auf, sondern ergreifen gleichmäßig alle Altersklassen der Bevölkerung.

Die durch leichtere und schwerere Erkrankungen erworbene Massenimmunität ist es auch vermutlich, welche dem Vorwärtsschreiten der Epidemien schließlich ein Ziel setzt und ihr Erlöschen, die sogenannte Periodizität der Epidemien bedingt. Man hat auch für dieses periodische Kommen und Gehen der Epidemien die verschiedensten Erklärungen herangezogen. Die zufällige Ausbreitung des Infektionserregers durch Bazillenträger, durch Verkehrsmittel (Trambahnen, Spielplätze usw.), die Virulenzsteigerung der Infektionserreger durch günstige äußere Bedingungen (Klima, Boden) und schließlich der Zuwachs an empfänglicher Bevölkerung, wie er sich durch die Geburten und Zuwanderung einstellt, sind verantwortlich gemacht worden.

Ohne bestreiten zu wollen, daß die beiden ersten Erklärungsmöglichkeiten mitunter auch eine Bedeutung haben, muß man doch den Hauptnachdruck hier auf die letzte Art der Erklärung legen. Es ist in der Tat für so infektiöse Krankheiten, wie Masern, Scharlach, Pocken, höchst wahrscheinlich, daß innerhalb eines gewissen Zeitabschnittes und einer gewissen Lokalität fast sämtliche dafür empfängliche Personen davon betroffen werden. Dabei müssen wir uns immer vor Augen halten, daß durchaus nicht immer nur die ausgesprochenen oder schweren Formen der Erkrankung aufzutreten brauchen, sondern daß auch eine Masse von leichten Fällen sich ereignen können, deren Erscheinungsformen wir z. B. bei Masern und Scharlach vielleicht noch nicht genügend klinisch beherrschen. Ist aber einmal die Bevölkerung

durchseucht, so muß die Epidemie abfallen und kann erst dann wieder Boden fassen, wenn durch Geburtenzuwachs und Zuwanderung eine genügende disponierte, noch nicht durchseuchte Masse von Personen vorhanden ist.

Allgemeine Prophylaxe der Infektionskrankheiten.

Geschichtlicher Überblick.

In engem Zusammenhange mit den wissenschaftlichen Erkenntnissen über die Verbreitung der Infektionskrankheiten stehen naturgemäß die prophylaktischen oder Bekämpfungsmaßregeln. Solange man dämonische Einflüsse bei der Krankheitserregung tätig glaubte, war man auch hauptsächlich bestrebt, durch Opfer und religiöse Gebete den Zorn der Gottheit abzuwenden. Nur in der Furcht vor dem Unreinen, die wir in den Religionen der orientalischen Völker, insbesondere der Juden, ausgesprochen finden, kommt schon ein gewisser realistischer Zug und gleichsam eine Vorahnung unserer modernen Kenntnisse über die Entstehung der Infektionskrankheiten zum Ausdruck. Die Bestimmung z. B., die wir im mosaischen Gesetze finden, daß alle Kriegsbeute gereinigt und, soweit sie unverbrennlicher Natur ist, durch Feuer gereinigt werden muß, mutet fast wie ein Stück der heutigen Desinfektionsmaßnahmen an. Die Erkenntnis, daß die Vermischung mit fremden Völkern, welche andere Lebensgewohnheiten, andere klimatische Lebensbedingungen haben, gesundheitliche Gefahren bedingen kann, kommt nicht nur im jüdischen Gesetz, sondern auch in dem Abschluß nach Kasten, den wir noch heute bei den Indern finden, zum Ausdruck. Dabei war es den Religionsstiftern der alten Zeit möglich, mit ihren Bestimmungen in Gebiete einzugreifen, die wir heute noch mit unserer hygienischen Gesetzgebung zu berühren uns scheuen. So konnten sie namentlich im Eherecht Verbote einführen, die ganz augenscheinlich auf hygienischen Rücksichten fußten und wie sie gerade in der neuesten Zeit auch bei uns angestrebt werden. Überhaupt gestattete es aber die religiöse Grundlage, Sitten und Gewohnheiten der Völker gesetzlich in einer viel weitgehenderen Weise zu fassen, als es unserer staatlichen Gesetzgebung, welche nach unseren modernen Anschauungen stets eine gewisse Freiheit des Individuums garantieren und Eingriffe in das Privatrecht vermeiden soll, möglich ist. Dabei finden wir allerdings in dem Verhalten gegenüber den Infektionskrankheiten zwischen den Völkern des Altertums durchgreifende Unterschiede. Während die orientalischen Völker sich vor allem durch die Vermeidung des Unreinen vor der Infektionsgefahr zu schützen suchten, waren die Völker des klassischen Altertums, die Griechen und Römer, im wesentlichen bestrebt, ihre Widerstandskraft durch ihre Lebensweise, durch Abhärtung, körperliche Übungen zu heben und nur ihre öffentlichen sanitären Einrichtungen in bezug auf Wasserversorgung, Kanalisation, Fleischbeschau usw. sollten den Anforderungen der Reinlichkeit im weitesten Sinne entsprechen. Die Ausbreitung der christlichen Lehre hat demgegenüber, so Großes sie in ethischer Beziehung geleistet hat, auf hygienischem Gebiete nicht immer einen Fortschritt bedeutet. Während die alten Israeliten z. B., ihre Aussätzigen (worunter sicher wohl nicht nur Lepra zu verstehen ist) isolierten, brachte es das Prinzip

der christlichen Nächstenliebe mit sich, daß die Furcht vor allem Unreinen und Schmutzigen am Mitmenschen unterdrückt werden mußte, und manche Heiligenlegende beweist uns, wie verdienstlich man das Zurückdrängen dieser Gefühle erachtet hat.

Noch mehr aber hat wohl die Völkerwanderung dazu beigetragen, die hygienische Kultur der alten Völker zu vernichten. Erst der Einbruch der Pocken, Pest und Syphilis stellten die Völker späterer Jahrhunderte wieder vor die Notwendigkeit, mit öffentlichen Maßnahmen gegen Krankheiten vorzugehen, bei denen die Ansteckungsgefahr eine so augenscheinliche war. Die Beobachtung, daß gerade vom Orient her die Gefahr einer Einschleppung der Pest ganz besonders nahe lag, führte zu der Einrichtung der sogenannten Quarantänen, durch welche die aus verdächtigen Gegenden Zureisenden auf 40 Tage (Quaranta, daher der Name Quarantäne) von allem Verkehr ausgeschlossen und beobachtet wurden. Daneben war man bemüht, durch Militärkordons infizierte Landesteile vollkommen abzuschließen und durch Gesundheitspässe, die man für Menschen und Waren ausstellte, die Einschleppung der Seuchen zu verhindern. Diese Maßnahmen bildeten auch noch bis in die neueste Zeit hinein den Grundzug aller Verordnungen, die gegen epidemisch auftretende Infektionskrankheiten gerichtet waren. Suchte sich Preußen doch noch 1831 durch einen Militärkordon an der Ostgrenze gegen die von Rußland drohende Cholera-gefahr zu schützen! Daneben berücksichtigen allerdings die alten Pestverordnungen auch schon eine ganze Reihe von Punkten, die uns heute als ganz besonders wichtig erscheinen. So sollte die Erkennung der Krankheitsfälle durch Anstellung von Seuchenärzten und Gesundheitsinspektoren erleichtert werden. Auch die Isolierung der Kranken und Infektionsverdächtigen, ja selbst die Desinfektion der infizierten Räume und Gegenstände, die mit Holzrauch, schwefligsauren, salpetersauren, chlorigen Dämpfen, mit Kalk und Essig durchgeführt wurde, finden wir bereits erwähnt. Aber all diesen Maßnahmen fehlt noch die klare Begründung, wie sie erst viel später durch wissenschaftliche Erkenntnisse gegeben werden konnte, und die Grundlage einer allgemeinen Assanierung, namentlich der Städte, durch geordnete Wasserversorgung und Kanalisation. Damit war auch der Erfolg wohl in den meisten Fällen nur ein relativ geringer. Es ist oben bereits dargelegt worden, wie gerade durch die Lehren Pettenkofers in Deutschland die Assanierung der Städte gefördert und damit die Grundlage für die weiteren Maßnahmen geschaffen wurde, die, von Koch und seinen Schülern auf Grund klarer, wissenschaftlicher Erkenntnisse getroffen, einen unzweifelhaften Nutzen gebracht haben.

Gesetzgeberische Maßnahmen*).

Die Erfahrungen über das Wesen der Krankheitserreger und die Art ihrer Verbreitung, die man namentlich in den 80er und 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts gewann, waren geeignet, den alten Glauben von dem Nutzen der Militärkordons und Quarantänen zu erschüttern. Klarer und klarer trat hervor, daß der infizierte Mensch

*) Die spezielle Seuchengesetze s. weiter unten im Kapitel „Gesetzgebung von Professor Kibkalt“.

und seine Ausscheidungen in erster Linie für die meisten der in Europa herrschenden Infektionskrankheiten als Quelle anzusehen sei. Demzufolge mußten die Erkennung des ersten Krankheitsfalles, die Isolierung des Kranken und der Krankheitsverdächtigen, die Unschädlichmachung seiner Ausscheidungen und der damit beschmutzten Gegenstände durch Desinfektion, die Erhaltung und Hebung der Widerstandskraft breiter Volksmassen durch geeignete soziale Maßnahmen als die wichtigsten Maßregeln zur Bekämpfung der Infektionskrankheiten erscheinen. Die Gesetzgebung konnte auf die Dauer diese Erkenntnisse nicht unberücksichtigt lassen. Es kam hinzu, daß durch die Quarantänen und Truppenkordons in Epidemiezeiten Waren- und Personenverkehr, Handel und Wandel in einer Weise geschädigt wurden, die mit den neuzeitlichen Grundsätzen der Freizügigkeit und des Welthandels nicht mehr vereinbar erschien. Alles drängte darauf, zunächst durch internationale Abmachungen Beschränkungen zu beseitigen, die nur der unbestimmten Furcht und traditioneller Willkür ihre Entstehung verdankten. So entstanden die internationalen Sanitätskonferenzen und zwar meist unter dem Einflusse größerer Epidemien, welche gleichmäßige Gefährdung für alle europäischen Staaten und ungleichmäßige Belästigung durch die Verschiedenartigkeit der Abwehrmaßregeln gebracht hatten. Von den neueren derartigen Konferenzen, auf welchen die Abwehrmaßregeln international geregelt wurden, sind besonders die von Venedig im Jahre 1892 (Cholera), Dresden 1893 (Cholera), Paris 1894, Venedig 1897 (Pest), Paris 1903 (Pest, Cholera, Gelbfieber) hervorzuheben*). Zunächst haben sich die betreffenden Staaten, welche die Konvention unterschrieben haben, verpflichtet, sich durch gegenseitige Mitteilungen über den Ausbruch, Verlauf und die Verbreitung von Cholera- und Pestepidemien zu unterrichten. Auf Grund dieser Mitteilungen sind die Regierungen der Konventionsstaaten berechtigt, eine Anzahl Maßnahmen zu treffen, deren Umfang aber durch das Abkommen beschränkt ist und die erst dann in Tätigkeit treten, wenn nicht ein einzelner Fall, sondern eine Häufung von Fällen in dem betreffenden Lande aufgetreten ist. Dabei darf nicht ohne weiteres das ganze Land für verseucht erklärt werden, sondern nur der von der Krankheit ergriffene Bezirk. Die Konvention bestimmt, daß nur benutzte Leibwäsche und Kleider sowie Lumpen einer Desinfektion im Bestimmungslande unterworfen werden können, alle anderen Gegenstände nur dann, wenn sie vom örtlichen Gesundheitsrate als verseucht betrachtet werden. Drucksachen, Briefe und Zeitungen unterliegen keiner Beschränkung und Desinfektion, ebensowenig das Gepäck von Reisenden, welches nur dann zu desinfizieren ist, wenn es als verseucht betrachtet werden muß. Die Bestimmungen über den Seeverkehr unterscheiden zwischen verseuchten, verdächtigen und unverdächtigen Schiffen. Entsprechend den Inkubationszeiten wird ein Schiff als verseucht erklärt, wenn Pest oder Cholerafälle noch an Bord gefunden werden oder innerhalb der letzten 7 Tage an Bord aufgetreten sind. Als verdächtig gilt das Schiff, auf welchem zur Zeit der Abfahrt oder während der Reise Pest- oder Cholerafälle vorgekommen sind, aber

*) Die gegenwärtige Rechtslage ist infolge des Krieges nicht zu übersehen.

kein neuer Fall während der letzten 7 Tage. „Rein“ oder „unverdächtig“ ist das Schiff, welches, wenn auch aus einem verseuchten Hafen kommend, weder vor der Abfahrt, noch während der Reise, noch zur Zeit der Ankunft einen Todes- oder Krankheitsfall an Pest oder Cholera an Bord gehabt hat. Während bei reinen Schiffen, die aus verseuchten Häfen kommen, nur eine ärztliche Untersuchung, in besonderen Fällen eine Desinfektion der schmutzigen Wäsche, bei Pest auch die Vernichtung der Ratten vorgenommen werden darf, ist bei verdächtigen Schiffen die Desinfektion der Wäsche, der Bekleidungsgegenstände, der Sachen der Schiffsbesatzung und Reisenden, der Teile des Schiffes, die von Pest- oder Cholerakranken bewohnt waren oder die von der Hafenbehörde als verseucht betrachtet werden, vorgeschrieben und eine 5tägige Beobachtung der Schiffsbesatzung und Reisenden auf ihren Gesundheitszustand hin gestattet. Bei verseuchten Schiffen werden außerdem die Kranken ausgeschifft und isoliert: Eine 5—10tägige Überwachung, die Desinfektionsmaßnahmen, die Vernichtung der Ratten bei Pest, die Desinfektion des Kiel- oder Bilgewassers bei Cholera sind hier obligatorisch. Rattenvernichtungen können auch dann angeordnet werden, wenn überhaupt eine ungewöhnliche Sterblichkeit der Ratten auf Schiffen beobachtet worden ist, und in diesen Fällen ist auch eine 5tägige Überwachung der Reisenden und der Besatzung sowie eine ärztliche Untersuchung gestattet. Landquarantänen dürfen nicht mehr verhängt werden; nur solche Personen, die Merkmale von Pest oder Cholera aufweisen, können an den Grenzen zurückgehalten werden. Außerdem kann eine Überwachung durch das Eisenbahnpersonal und eine 5—10tägige ärztliche Überwachung für solche Personen angeordnet werden, die aus einem verseuchten Orte kommen. Andere Bestimmungen regeln den Verkehr mit den außereuropäischen Ländern, aus denen besondere Gefahren drohen. Es sind demgemäß besondere Bestimmungen getroffen worden für Ägypten, das Rote Meer, den Persischen Meerbusen und die gesundheitliche Kontrolle der Mekkapilgerzüge und -pilgerschiffe. Für die Ausführung und Überwachung dieser Bestimmungen sind lokale Behörden in Ägypten, Konstantinopel und Tanger international eingesetzt und bestätigt. Auch für das Gelbfieber sind eine Reihe von internationalen Bestimmungen von der Pariser Konferenz getroffen worden. Dem internationalen Sanitätsamt in Paris, welches im wesentlichen das Material in bezug auf die Verbreitung und die Bekämpfung der Infektionskrankheiten zu sammeln und herauszugeben hat, ist Deutschland nicht beigetreten. Die internationalen Verpflichtungen, die Deutschland bezüglich des Seeverkehrs übernommen hat, machen besondere Einrichtungen für die Durchführung dieser Maßnahmen in bestimmten Hafenstädten notwendig. Insbesondere sind Quarantäneanstalten in Kuxhafen für Hamburg, in Bremerhafen für Preußen, Oldenburg und Bremen errichtet worden. Preußen hat außerdem noch in Memel, Neufahrwasser bei Danzig, Swinemünde und Vorbrock bei Kiel Quarantäneanstalten, die mit allen notwendigen Einrichtungen für Desinfektion und Rattenvertilgung sowie zur Isolierung der Kranken und Verdächtigen versehen sind. Wie notwendig die Kontrolle namentlich bezüglich der Pest ist, ergeben die Hamburger Resultate. Auf 21 Pestrattenschiffen wurden seit 1901 4230 tote

Ratten und 481 Mäuse gefunden, davon waren eine Maus und 171 Ratten mit Pest behaftet.

Die internationalen Maßnahmen stellen selbstverständlich nur ein Minimum der Anforderungen dar, die man im Interesse der Bekämpfung der Infektionskrankheiten erheben muß. Sie richten sich auch nur gegen epidemisch auftretende Krankheiten, die erfahrungsgemäß meist von außereuropäischen Ländern eingeschleppt werden. Die Beschränkungen, die man sich in der internationalen Gesetzgebung aus guten Gründen auferlegt hat, um möglichst viele Staaten zum Beitritt zur Konvention zu bewegen, machen es aber für unsere deutschen Ansprüche notwendig, die internationale Gesetzgebung noch durch Reichsgesetze zu ergänzen. Aber auch die Reichsgesetzgebung hat sich begnügt, nur die Grundzüge für die Bekämpfung der sogenannten gemeingefährlichen Krankheiten, d. h. derjenigen Infektionskrankheiten, bei welchen die Gefahr besteht, daß sie vom Auslande eindringend ganz Deutschland seuchenartig ergreifen, durch das Gesetz vom 30. Juli 1900 festzulegen. Als gemeingefährliche Krankheiten werden hier bezeichnet: 1. Aussatz (Lepra), 2. Cholera (asiatische), 3. Fleckfieber (Flecktyphus), 4. Gelbfieber, 5. Pest (orientalische Beulenpest), 6. Pocken (Blattern). Die Regelung der Bekämpfung der übrigen übertragbaren Krankheiten, wie Diphtherie, Scharlach usw., ist der Landesgesetzgebung vorbehalten geblieben. So sind durch das Reichsgesetz auch ältere landesrechtliche Bestimmungen nicht außer Kraft gesetzt, und es ist zugleich den Bundesstaaten die Möglichkeit gegeben worden, eine neue, ihren Verhältnissen angepaßte gesetzliche Regelung vorzunehmen. Preußen hat durch das Gesetz vom 28. August 1905 die gesetzliche Grundlage für die Bekämpfung der sonstigen übertragbaren Krankheiten geschaffen. In den übrigen Bundesstaaten ist man, zum Teil durch Ministerialverordnungen, seinem Beispiele gefolgt. Freilich ist dadurch auch vielfach eine recht buntscheckige Gesetzgebung entstanden, der gegenüber man den Wunsch nicht unterdrücken kann, daß die einheitliche reichsgesetzliche Regelung noch hätte weiter gehen sollen.

Auf der gleichen Grundlage wie die preußischen Ausführungsbestimmungen haben im wesentlichen auch die Maßregeln beruht, die im gegenwärtigen Weltkriege dem deutschen Heere einen relativ so niedrigen Seuchenstand gesichert haben, wie er in früheren Kriegen — unter Berücksichtigung der Dauer und der beteiligten Kopfzahl — nie vorgekommen sein dürfte.

Anzeigepflicht.

Der erste und wichtigste Punkt der Bekämpfungsmaßregeln ist die Anzeigepflicht. Wird, wie es unsere jetzigen wissenschaftlichen Erkenntnisse verlangen, der kranke Mensch und seine Ausscheidungen als die wesentlichste Infektionsquelle betrachtet, so muß die Feststellung des Krankheitsfalles auch als die wichtigste Grundlage der Bekämpfungsmaßregeln erscheinen. Nur so wird die Aufmerksamkeit der Behörden und des Publikums auf die Infektionsquelle hingelenkt werden können. Im hygienischen Interesse ist es sogar meist wünschenswert, daß nicht nur die Fälle mit gesicherter Diagnose, sondern auch die verdächtigen zur Anzeige gelangen. Dieser Forderung stellen sich aber große Schwierig-

keiten in den Weg, zum Teil dieselben, die überhaupt gegen eine zu weite Ausdehnung der Anzeigepflicht zu sprechen scheinen. Die Anzeige eines Falles von Infektionskrankheiten hat in erster Linie durch den Arzt, weiterhin auch durch den Haushaltungsvorstand, durch die mit der Behandlung und Pflege der Kranken beschäftigten Personen, die Wohnungsinhaber oder Hausbesitzer, schließlich die Leichenschauer zu erfolgen. Die Maßnahmen, welche sich an die Anzeige anschließen, stellen unzweifelhaft einen Eingriff in das Privatrecht, eine Belästigung der Umgebung (z. B. durch Isolierung des Kranken, Desinfektion) dar. Es ist zwar nicht wünschenswert, aber schließlich begreiflich, daß der ärztliche Praktiker sich unter solchen Umständen nur zögernd zur Anzeige entschließt, wenn er nicht vollkommen sicher in seiner Diagnose ist. Deswegen können die Bestimmungen, welche sich auf die Anzeige von verdächtigen Fällen beziehen, auch niemals Anspruch auf eine wirklich vollkommene Durchführung machen, und diese praktischen Erwägungen sind es, welche einerseits einzelne Bundesstaaten veranlaßt haben, die Zahl der anzeigepflichtigen Krankheiten zu beschränken, andererseits bei manchen Krankheiten auf die Anzeige der Verdachtsfälle ganz zu verzichten. Für die gemeingefährlichen Krankheiten (s. oben) ist durch das Reichsgesetz die Anzeige auch im Verdachtsfalle vorgeschrieben. Die S. 266/67 stehende Tabelle (nach Ewald, soziale Medizin) gibt eine Übersicht, wie sich die Bestimmungen bezüglich der Anzeigepflicht in den einzelnen Bundesstaaten bis zum Jahre 1910 gestaltet haben.

Als ein Mangel muß es bezeichnet werden, daß die Anzeigepflicht für die Lungentuberkulose, den Keuchhusten, die Masern, die Nahrungsmittelvergiftungen und die Wurmkrankheit noch nicht allgemein durchgeführt ist.

Bakteriologische Diagnose.

Eine selbstverständliche Voraussetzung der Anzeigepflicht ist es namentlich mit Rücksicht auf die Belästigungen, die dem Publikum und dem Arzte daraus erwachsen können, daß die Sicherung der Diagnose mit allen Hilfsmitteln der Wissenschaft erfolgt. Die Identifizierung der Krankheitserreger im Blute und in den Ausscheidungen des Kranken, die serologischen Reaktionen erfordern aber Hilfsmittel und Erfahrungen, die dem praktischen Arzte nicht ohne weiteres zur Verfügung stehen. Deswegen sind in allen größeren Staaten und auch in der Mehrzahl der großen Städte eigene Untersuchungsämter für ansteckende Krankheiten von den Behörden eingerichtet worden, in welchen die Feststellung der Diagnose kostenlos erfolgt. Die Gefäße, welche zur Aufnahme der zu untersuchenden Ausscheidungen (Eiter, Blut, Urin, Stuhl, Diphtheriebeläge, Sputum, Nasenschleim, Lumbalflüssigkeit usw.) bestimmt sind, werden meist in den Apotheken vorrätig gehalten und auf Wunsch kostenlos abgegeben, auch direkt von den Untersuchungsanstalten den Ärzten zugesandt*). Beim Ausbruche lokaler Epidemien oder gemeingefährlicher Krankheiten, wie der Cholera, werden in der Regel noch fliegende Untersuchungsstationen eingerichtet und besondere Sachver-

*) Abbildungen s. Kapitel Methoden der Bakteriologie von Professor Scheller

ständige zur Ausführung der Untersuchungen und der sonstigen Bekämpfungsmaßnahmen an Ort und Stelle entsandt. Insbesondere hat es sich bei der Cholera, wie bereits oben erwähnt, als notwendig herausgestellt, die Flößer und Binnenschiffer eigens zu überwachen und ihre Dejekta zu untersuchen. Deswegen sind auch beim Ausbrüche der Cholera an den großen Flüssen in bestimmten Abständen und namentlich an solchen Stellen, wo Flößer und Schiffer an Land gehen, Überwachungs- und Untersuchungsstationen eingerichtet worden, die eine höchst segensreiche Tätigkeit schon im Jahre 1892 entfaltet haben und sicherlich dazu beigetragen haben, daß auch bis in die letzte Zeit hinein trotz der von Rußland drohenden Cholera-gefahr die Entwicklung der Seuche bei uns auf lokale Epidemien und vereinzelt Fälle beschränkt geblieben ist. Besondere Untersuchungsstationen mußten auch zur Bekämpfung des Typhus im Westen des Reiches (Rheinprovinz, Elsaß, Pfalz) errichtet werden und haben sich namentlich auch um die Assanierung dieses ganzen Gebietes äußerst verdient gemacht.

Die Haupttätigkeit der Untersuchungsstationen betrifft naturgemäß die Ermittlung der häufigsten Infektionskrankheiten, also in erster Linie der Darminfektionen, der Tuberkulose und der Diphtherie. In neuerer Zeit nimmt auch die Ausführung der Serumreaktionen nach Wassermann einen breiten Raum in ihrer Tätigkeit ein. Nicht immer handelt es sich um die Diagnose eigentlicher Krankheitsfälle. Vom hygienischen Gesichtspunkte aus ist die Feststellung von Dauerausscheidern und Bazillenträgern, namentlich bei Darminfektionen und Diphtherie, von ebenso großer Wichtigkeit. Besonders die Ausbreitung der typhösen Darminfektionen und der Dysenterie in den Irrenanstalten und sonstigen öffentlichen Internaten ist durch die Ermittlung der Infektionsträger außerordentlich eingeschränkt worden. Auch während des Weltkrieges haben die sogenannten „Umgebungsuntersuchungen“ in solchen Truppenteilen, die Infektionsfälle aufweisen, zur Ermittlung zahlreicher Bazillenträger geführt und durch deren Aussonderung die Infektionsgefahr eingeschränkt. Ebenso günstig haben die Umgebungsuntersuchungen bei Diphtherieepidemien in Schulen gewirkt. Die meisten Irrenanstalten lassen z. B. nicht nur die Ausscheidungen aller neu eintretenden Kranken, sondern auch den ganzen Bestand in gewissen Zeitintervallen durchsuchen. Dadurch ist naturgemäß die Arbeitslast der Untersuchungsämter wesentlich gestiegen. Nicht oft genug kann betont werden, daß 1. negativ ausgefallene Untersuchungen, wenn die klinischen Symptome andauernd für den Krankheitsverdacht sprechen, wiederholt werden müssen, weil die Krankheitserreger mitunter nur spärlich oder in abgestorbenem Zustande in den Ausscheidungen vorhanden sind und dadurch der Züchtung entgehen können, 2. daß die Untersuchungen bei positivem Befunde in solchen Fällen, wo nach der Gesundung des Kranken die Infektionserreger persistieren können (Darminfektionen, Diphtherie), so lange wiederholt werden müssen, bis das Resultat mehrfach negativ ausgefallen ist. Bei den Darminfektionen wird sogar meist gefordert, daß die Untersuchung mindestens dreimal negativ ausfällt, ehe der Betreffende als bazillenfrei und demgemäß für seine Umgebung ungefährlich erklärt werden kann, 3. daß die richtige Auswahl des Materials (ob Galle, Blut, Stuhl, Urin oder

Widal eingesandt werden muß, hängt z. B. beim Typhus von dem Krankheitstage ab), die sorgfältige Verpackung und schleunige Übersendung des frisch entnommenen Materials für den Ausfall der Untersuchung entscheidend sind. (Näheres siehe bei den einzelnen Infektionskrankheiten.) Auch die vollständige Ausfüllung der Begleitzettel ist praktisch von großer Bedeutung.

Die Anzeige der betreffenden Krankheitsfälle hat an die örtliche Polizeibehörde zu erfolgen, die ihrerseits den zuständigen beamteten Arzt benachrichtigt: er hat nunmehr mit den Behörden alle diejenigen Maßregeln zu ergreifen, die ihm für die Ermittlung weiterer Krankheitsfälle, die Verhinderung der Ausbreitung einer Epidemie usw. notwendig erscheinen. Durch das Gesetz ist ihm auch das Recht des Zutritts in das Krankenzimmer und zur Leiche zugesprochen, wobei er aber möglichst im Einvernehmen mit dem behandelnden Arzt vorgehen soll. Da die Feststellung der Diagnose intravitam häufig nicht möglich ist, kann die Obduktion bei einer Reihe von Infektionskrankheiten polizeilich angeordnet werden. Das Reichsgesetz gestattet ferner die Einführung einer obligatorischen Totenschau für diejenigen Orte und Bezirke, die von einer gemeingefährlichen Krankheit befallen oder bedroht sind. Leider ist die Totenschau durch den Arzt nicht ausdrücklich im Reichsgesetz vorgeschrieben und in den Ausführungsbestimmungen des preußischen Gesetzes nur als wünschenswert hingestellt. Da häufig genug noch Kranke sterben, die nie von einem Arzt besichtigt wurden, so ist hier noch eine empfindliche Lücke in der Seuchengesetzgebung vorhanden.

Es braucht kaum hervorgehoben zu werden, welch großes allgemeines Interesse durch die Ermittlung der ersten Krankheitsfälle, ja man kann ruhig sagen aller Krankheitsfälle verfolgt wird. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß nur so die nötigen Abwehrmaßregeln getroffen werden können, und die Erfahrung hat gezeigt, daß gerade die Bekämpfung der Pest, der Cholera, überhaupt der Darminfektionen, sowie des Fleckfiebers sich überall da, wo es gelang, die ersten Krankheitsfälle, sowie Bazillenträger und Dauerausscheider zu ermitteln, zu einer erfolgreichen gestaltet hat. Jeder praktische Arzt hat die soziale Verpflichtung, unter Hintansetzung persönlicher Interessen an diesem Werke mitzuarbeiten und seiner Anzeigepflicht nach bestem Wissen und Gewissen im Interesse des öffentlichen Wohls zu genügen.

Bekämpfungsmaßnahmen. Absonderung.

Der Ermittlung des Falles folgen die Maßnahmen zur Bekämpfung, die mit der eigentlichen Behandlung, die auch durch die gesetzlichen Bestimmungen kaum berührt wird, nichts zu tun haben. Die Anordnungen, die das Reichsgesetz hier in bezug auf die Absonderung kranker und krankheitsverdächtiger Personen, die Desinfektion und Verkehrsbestimmungen getroffen hat, sind ganz oder teilweise durch die Landesgesetzgebung auch auf andere übertragbare Krankheiten ausgedehnt worden, wie bei der speziellen Prophylaxe der einzelnen Krankheiten des näheren ausgeführt werden wird. Im Vordergrund des hygienischen Interesses steht naturgemäß die Isolierung der Kranken und Krankheitsverdächtigen. Die Absonderung kranker Personen hat derart zu erfolgen, daß der Kranke mit anderen

als den zu seiner Pflege bestimmten Personen, dem Arzte und dem Seelsorger nicht in Berührung kommt und eine Verbreitung der Krankheit tunlichst ausgeschlossen ist. Angehörigen und Urkundspersonen ist, insoweit es zur Erledigung wichtiger und dringender Angelegenheiten erforderlich ist, der Zutritt zu dem Kranken unter Beobachtung der erforderlichen Maßregeln gegen eine Weiterverbreitung der Krankheit gestattet. Werden auf Erfordern der Polizeibehörde in der Behausung des Kranken die nach dem Gutachten des beamteten Arztes zum Zwecke der Absonderung notwendigen Einrichtungen nicht getroffen, so kann, falls der beamtete Arzt es für unerlässlich und der behandelnde Arzt es ohne Schädigung des Kranken für zulässig erklärt, die Überführung des Kranken in ein geeignetes Krankenhaus oder in einen anderen geeigneten Unterkunftsraum angeordnet werden.

Auf die Absonderung krankheits- oder ansteckungsverdächtiger Personen finden diese Bestimmungen sinngemäße Anwendung, jedoch dürfen sie nicht in demselben Raume mit eigentlichen Kranken untergebracht werden, und auch die ansteckungsverdächtigen müssen möglichst von den krankheitsverdächtigen getrennt werden.

Es braucht kaum betont zu werden, daß namentlich mit Rücksicht auf die fortlaufende Desinfektion der Ausscheidungen des Kranken und die Durchführung der gesetzlich bestimmten Zutrittsbeschränkungen die Unterbringung des infektiösen Kranken in einem Krankenhaus immer als wünschenswertes Ziel erscheinen muß, um so mehr, als durch eine Behandlung in den Krankenhäusern vielleicht auch eher vermieden werden kann, daß die betreffenden zu Dauerausscheidern werden oder zum freien Verkehr zugelassen werden, ehe sie noch bazillenfrei sind. Die gute Einrichtung und Führung unserer meisten Krankenhäuser läßt auch die Abneigung des großen Publikums gegen eine Unterbringung in öffentlichen Krankenanstalten immer mehr schwinden. Immerhin ist es richtig, wenn das Gesetz die zwangsweise Unterbringung nur in solchen Fällen zuläßt, wo die erforderlichen Isolierungsmaßnahmen im Hause nicht getroffen werden können, da auch diese Maßregel unzweifelhaft einen starken Eingriff in das Privatrecht darstellt.

Desinfektion.

Auf die Desinfektionsmaßregeln, die sich natürlich auch auf die Transportmittel für Kranke und Leichen zu erstrecken haben, wird an anderer Stelle des näheren eingegangen werden*). Hier sei nur betont, daß das Interesse der Hygiene vor allem in der fortlaufenden Desinfektion der Ausscheidungen des Kranken gegeben ist, weil hier die Infektionsmöglichkeit gewissermaßen schon an der Quelle gefaßt und aufgehoben wird. Die Schlußdesinfektion der Räume und Gegenstände bildet gewissermaßen nur die Nachlese. Die Überwachung der fortlaufenden Desinfektion liegt vor allem dem behandelnden Arzte ob, der so namentlich weitere Erkrankungsfälle in derselben Familie verhüten kann. Die Ausführung muß im wesentlichen durch die Pflegepersonen geschehen. Nur selten wird der staatliche

*) S. den folgenden Abschnitt von Professor Prausnitz.

Desinfektor, der, in besonderen Lehrkursen ausgebildet, die Schlußdesinfektion zu übernehmen hat, auch die fortlaufende Desinfektion ständig durchführen können. Unter diesen Umständen ist die richtige Belehrung der Familie durch den Arzt oder Desinfektor, die Ausbildung aller Berufspfleger und -Pflegerinnen in der Desinfektion, vor allem aber eine möglichst große Zahl von gut ausgebildeten Pflegekräften, die, von den Behörden erhalten oder subventioniert, den Kranken unentgeltlich oder zu mäßigen Gebühren ihre Dienste weihen, von entscheidender Wichtigkeit für den Kampf gegen die Infektionskrankheiten. Eine möglichst weite Ausdehnung der Institution der Gemeindegewestern ist das wünschenswerteste Ziel.

Andere Bekämpfungsmaßnahmen.

Wie ersichtlich, beschränkt sich das Gesetz im wesentlichen darauf, durch Isolierung der Kranken und Abtötung der Keime in den Ausscheidungen und der Umgebung des Kranken, also außerhalb des kranken Organismus die Infektionsgefahr zu mindern. Aber es ist klar, daß auch noch, je nach der Art der Krankheit, andere Wege der Bekämpfung offen stehen.

1. Durch Vernichtung der Krankheitserreger innerhalb des kranken Organismus. Jeder vollständig geheilte Fall bedeutet eine Verminderung der Infektionsgefahr. Eine solche Abtötung ist denkbar und teilweise auch ausgeführt durch spezifische Therapie, insbesondere durch das, was man jetzt nach Ehrlichs Vorgang als „Sterilisatio magna“ oder Chemotherapie bezeichnet. Als klassische Beispiele haben hier noch immer die Chinintherapie der Malaria, die Quecksilber-, in neuerer Zeit die Salvarsanbehandlung der Syphilis zu gelten. Aber auch durch spezifisch wirkende, bakterizide Heilsera, durch aktive therapeutische Immunisierung mit lebenden oder abgetöteten Krankheitserregern oder aus ihnen hergestellten Extrakten ist die Vernichtung der Krankheitserreger im Organismus möglich. Die Erfahrung lehrt, daß man mit der spezifischen Behandlung auch in epidemiologischer Beziehung ganz beträchtlichen Nutzen erreichen kann. So ist namentlich, seit von Staats wegen das Chinin an Unbemittelte unentgeltlich verteilt wird, die Malaria in Italien erheblich zurückgegangen, und in unseren deutschen Kolonien (z. B. Ostafrika) hat die staatliche Chininbehandlung der malariakranken Neger vor allem in den Küstenorten gute Erfolge gezeitigt. Ganz besonders aber finden wir dieses Prinzip durch Jahrhunderte alte Erfahrung bei der Syphilis bewährt: überall, wo die spezifische Behandlung der Prostituierten in Krankenhäusern durchgeführt werden konnte, hat sich die Ausbreitung der Syphilis vermindert. Deswegen hat das preußische Seuchengesetz auch die zwangsweise Behandlung der Prostituierten zugelassen. Es steht zu erwarten, daß die verhältnismäßig einfachere und raschere, vielleicht auch radikalere Heilung, welche das Salvarsan im Gegensatz zu den langwierigen Hg-Kuren ermöglicht, namentlich durch die raschere Beseitigung der infektiös wirkenden Haut- und Schleimhautaffektionen, auch auf die Ausbreitung der Syphilis einschränkend wirken wird.

2. Durch Vernichtung oder Fernhaltung der Zwischenwirte oder Überträger. Hierher gehört in erster Linie der Kampf gegen die Stechmücken, welche Malaria, Gelbfieber und Papatacciefieber, gegen die Stechfliegen, welche Trypanosomen (Schlafkrankheit, Nagana), die Zecken, welche das Rekurrenzfieber verbreiten, ferner gegen die Läuse, welche das Fleckfieber verbreiten. Die Vernichtung der Mückenbrut, ihrer Legeplätze, die Ausräucherung der Mücken, der Schutz gegen den Mückenstich durch Schleier, Handschuhe, Moskitonetze, Drahtgitter an Fenstern und Türen, die Ausrottung des Buschwerkes, in dem die Stechfliegen hausen, sind Maßregeln, die heute bereits als bewährt gelten können. Aber auch die Abtötung der Ratten, deren Flöhe die Pest verbreiten, ist hier zu nennen. Ja, bei der ständigen Mehrung der Fälle, in welchen eine Übertragung von Krankheitserregern durch Insekten nachgewiesen wird, erscheint uns der von jeher instinktiv geführte Kampf des Menschen gegen Ungeziefer aller Art in seiner Umgebung, wie bereits erwähnt, von besonderer Bedeutung. Eine glänzende Bestätigung der Wichtigkeit, welche der Kampf gegen das übertragende Ungeziefer hat, finden wir in der Bekämpfung des Fleckfiebers, dessen Unterdrückung durch Entlausung der befallenen Personen und ihrer Umgebung überall da, auch im gegenwärtigen Kriege gelungen ist, wo eine vollständige Durchführung der Maßregel überhaupt möglich war.

3. Rasche und unschädliche Entfernung der Abfallstoffe des menschlichen und tierischen Haushaltes, Fürsorge für reines Trinkwasser, Nahrungsmittelinspektion sowie insbesondere Fleischbeschau.

Auf die Bedeutung dieser Maßnahmen ist bereits oben hingewiesen worden, so daß sie hier keiner Erörterung bedürfen. Bei den engen Zusammenhängen zwischen Bodenverunreinigung und Wasser ist es vielfach unmöglich, den statistischen Beweis zu erbringen, welche von den beiden Maßnahmen, die Assanierung des Bodens oder die Verbesserung der Wasserversorgung, eine stärkere Wirkung auf den Rückgang, namentlich von Darminfektionskrankheiten, gehabt hat. In praktischer Beziehung ist nur immer wieder zu betonen, daß beide Einrichtungen, Kanalisation und Wasserversorgung, hygienisch voneinander abhängig sind. Die großen, bei zentraler Wasserversorgung entstehenden Abwassermengen können nur durch eine geordnete Kanalisation hygienisch einwandfrei abgeführt werden. Andererseits bedarf eine gut funktionierende Kanalisation genügender Wassermengen zur Fortführung des Abfalls. Aber nicht nur die durch die Kanalisation fortzuführenden Abfälle, wie Fäkalien und Urin usw. müssen entfernt werden. Die Erfahrungen des gegenwärtigen Feldzuges haben uns gezeigt, daß Unrat jeder Art, also auch Müll, Schlacht-, Nahrungsabfälle, Pferdemist schon dadurch zu einer Gefahr werden können, daß sie zu Brutstätten für Fliegen werden, die namentlich als Überträger von Darminfektionserregern funktionieren können.

4. Herabsetzung der Empfänglichkeit des Organismus. Neben den allgemeinen Maßnahmen zur Hebung der persönlichen Widerstandsfähigkeit des einzelnen wie breiter Volksmassen durch Verbesserung der Ernährung und körperliche Ausbildung kommen hier spezifische Schutzimpfungen gegen bestimmte Infektionskrankheiten in Betracht. Die Schutzimpfung kann eine ak-

Übersicht über die Regelung der Anzeigepflicht bei übertrag-

Datum des Gesetzes bzw. der Verordnung	28. 8. 05		12. 12. 00	9. 2. 10				27. 4. 05	12. 12. 04	16. 10. 99	26. 6. 04
Krankheit	Preußen	Bayern	Sachsen	Württemberg	Baden	Hessen	Mecklenburg- Schwerin	Mecklenburg- Strelitz	Oldenburg	Sachsen-Weimar	Braunschweig
Aussatz	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*
Beri-Beri	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bißverletzungen	a	—	—	—	—	—	—	—	—	—	a
Blennorrhöe	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cholera	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*
Diphtherie	a	b	a	a	a	a	a	a	a	a	a
Fleisch-, Fisch-, Wurstvergiftung	a	—	—	a	—	—	—	—	—	—	a
Fleckfieber	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*
Frieselfieber	—	—	—	a	—	—	—	—	—	—	—
Gelbfieber	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*
Genickstarre (über- tragbare)	a	a	a*	a	—	b	a*	a	a	b	a
Influenza	—	b	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Keuchhusten	—	b	b	—	b	b	—	b	—	—	—
Kindbettfieber	a	a	—	a*	a	a	a	a	a	b	a*
Kinderlähmung	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Körnerkrankheit	a	b	—	a	—	b	a	a	a	b	a
Kopfgrind	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Krätze	—	—	—	—	—	—	—	—	—	b	—
Lungenentzündung (brandige)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Lungentuberkulose	b	—	b	b	b	—	—	—	—	—	b
Malaria	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Masern	—	b	—	—	b	b	—	b	—	b	—
Milzbrand	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*
Mumps	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pest	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*
Pocken	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*
Röteln	—	—	—	—	—	—	—	b	—	b	—
Rose	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	a
Rotz	a	a	—	a*	—	b	a	a	a	b	a*
Rückfallfieber	a	a	—	a*	—	a	a	a	a	b	a*
Ruhr (übertragbare) Schälblasen der Neu- geborenen	a	b	—	a	b	b	a	a	a	b	a
Schälblasen der Neu- geborenen	—	—	b	—	—	—	—	—	—	—	—
Schanker	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Scharlach	a	b	a	a	a	a	a	a	a	b	a
Skorbut	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Syphilis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tollwut	a	a	—	a*	—	b	a	—	a	b	a
Trichinose	a	a	—	a	—	—	—	—	a	b	a
Tripper	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Typhus	a	a	a*	a*	a	a	a	a	a	a	a*
Wurmkrankheit	—	—	—	a	—	—	—	—	—	—	—

Anmerkung: a bedeutet, daß die Anzeigepflicht für alle Kranken ist. — a* bedeutet, daß auch der Verdacht anzeigepflichtig ist.

baren Krankheiten in den einzelnen deutschen Bundesstaaten.

	20. 8. 99	9. 2. 82	15. 10. 82	6. 6. 70	23. 9. 99	20. 12. 09		21. 2. 94	19. 12. 00	5. 7. 88	27. 11. 02	17. 3. 10		29. 10. 10
Sachsen-Meiningen	Sachsen-Altenburg	Sachsen-Koburg-Gotha	Anhalt	Schwarzburg-Rudolstadt	Schwarzburg-Sondershausen	Waldeck	Reuß ä. L.	Reuß j. L.	Schaumburg-Lippe	Lippe	Bremen	Hamburg	Lübeck	Elsaß-Lothringen
a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*
—	—	—	—	—	—	—	—	—	a	—	a	—	—	a
—	—	—	a	—	—	—	—	—	—	a	—	—	—	—
a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*
a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
—	—	—	—	—	—	a	—	—	—	—	—	a	—	—
a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
a*	a*	—	—	a	—	a*	—	a	a*	a	a	a	a	a
—	—	—	—	b	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
a	a	a	a	a	a*	a*	a	a	a*	b	a	a	a	a
—	—	—	—	—	—	a	—	—	—	—	—	—	—	—
b	—	—	—	b	—	—	—	—	—	b	—	—	—	b
—	—	—	—	—	—	—	—	a	—	—	—	—	—	—
b	b	—	—	—	—	b	—	—	—	—	b	b	—	b
a*	a*	a*	a*	a*	a	a*	a	a	a*	b	a*	a	a	a*
a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*
a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*	a*
b	—	—	—	b	—	—	—	—	—	b	—	—	—	—
a	a	—	a	a	—	a*	—	a	a	a	a	a	a	a
—	a	a	b	a	a	a*	—	a	a	a	a*	a	a	a
a	—	—	—	—	—	—	—	—	—	a	—	—	—	—
b	a	b	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	a	—	—	—
a	a	—	a	a	—	a	—	a	a	a	a	a	a	a
—	a	—	a	—	—	a	—	—	—	—	a	a	a	a
a	a	a	a	a	a*	a*	a	a	a*	a	a*	a	a	a*

besteht. — b bedeutet, daß die Anzeigepflicht nur unter Umständen zu erfüllen

tive (Impfung mit abgeschwächten oder lebenden Infektionserregern) oder passive (Übertragung von Schutzstoffen durch das Serum immunisierter Tiere) oder schließlich eine gemischte (aktiv-passive) sein. In die erste Gruppe der aktiven Immunisierung mit lebenden Infektionserregern gehört die Pockenschutzimpfung, deren Erfolge an anderer Stelle ausführliche Würdigung finden. Ebenso bekannt sind die günstigen Resultate der Tollwutbehandlung nach Pasteur, die wir auch als eine aktive Immunisierung auffassen müssen. Hier sind ferner zu nennen die Schutzimpfungen, welche gegen Cholera, Typhus, Pest mit abgeschwächten oder abgetöteten Erregern ausgeführt worden sind. Die statistischen Beweise für die günstige Wirkung lagen hier bis vor kurzem nicht so klar wie bei den Pocken und können eigentlich nur dann als gültig betrachtet werden, wenn sie bei einer gleichartigen und unter gleichen Verhältnissen lebenden Bevölkerung erhoben sind, also Geimpfte und Nichtgeimpfte annähernd der gleichen Infektionsmöglichkeit ausgesetzt sind und annähernd gleiche Disposition aufweisen. Deswegen eignen sich für solche Erhebungen die Impfungen in Gefängnissen, Armeen, Internaten usw. mehr wie die in großen Städten ausgeführten. Die günstige Wirkung der Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera kann man nunmehr durch die Erfahrungen des Weltkrieges wohl als ziemlich gesichert betrachten, wenigstens was die Herabsetzung der Mortalität anlangt.

Auch die Morbidität scheint durch die wiederholte Durchimpfung des deutschen Heeres allmählich gesunken zu sein, wie wohl auch andere hygienische Maßnahmen (Bäder usw.) dazu beigetragen haben mögen. Auffällig bleibt die relativ noch große Zahl leichtester Fälle, die trotz durchgeführter Schutzimpfung noch auftreten, ja vielleicht gerade, weil sie fast unbemerkt verlaufen, zur weiteren Ausbreitung beitragen. Durch die Herabsetzung der Mortalität wird dieser Nachteil sicher aufgewogen.

Während vor dem Weltkriege die Injektion von Diphtherieserum die gebräuchlichste und nutzbringendste Art der passiven Schutzimpfung darstellte und Tetanusserum prophylaktisch nur bei stark verunreinigten Wunden und bei der Kastration der Tiere angewandt wurde, hat sich jetzt im Kriege Gelegenheit geboten, die prophylaktische Wirkung des Tetanusserums in größtem Maßstabe zu erproben: durchgängige Injektion aller Verwundeten mit Tetanusserum hat die Zahl der anfänglich häufig auftretenden Wundstarrkrampffälle auf ein Minimum herabgedrückt. Ob es gelingen wird, mit prophylaktischen Injektionen eines polyvalenten Serums auch die andere anaerobe Wundinfektion, den Gasbrand (Gasödem) erfolgreich zu bekämpfen, muß die nächste Zeit erst lehren. In neuerer Zeit wurde für die Diphtherie von Behring auch ein gemischtes Verfahren (Toxinantitoxinmischung) zur Immunisierung empfohlen.

Es ist klar, daß eine gesetzliche Anordnung von Schutzimpfungen der Gesamtbevölkerung nur in solchen Fällen berechtigt ist, wo die Impfung einen absolut sicheren und längeren Schutz verbürgt. Deswegen ist die Zwangsimpfung bisher auch nur für die Pocken gesetzlich eingeführt. Die anderen oben erwähnten Schutzimpfungen mit abgetöteten Krankheitserregern und Immunsereen waren bisher in ihrer Wirkungsstärke nicht so sichergestellt. Vor allem gewährt

die Seruminjektion nur einen kurzdauernden Schutz, der sich nur auf Wochen (Diphtherie) oder Monate erstreckt. Unter solchen Umständen konnten sie auch nur für besonders gefährdete Personen als Schutzmaßregel in Betracht kommen. Die Impfung wird sich also hier im wesentlichen auf Angehörige, Pflegepersonen, Ärzte, sowie bestimmte abgeschlossene Lokalitäten (Kasernen, Gefängnisse, Internate) oder schließlich besonders gefährdete Berufsgruppen (Soldaten im Feldzuge) zu beschränken haben.

Literatur.

- Abel, Geschichte der ätiologischen Forschung in Kolle-Wassermanns Handbuch. Behring, Bekämpfung der Infektionskrankheiten, 1904.
 Berichte über Pestforschungen in Indien. Journal of Hygiene, Bd. VI und VII.
 v. Buhl und Pettenkofer, Zeitschr. f. Biologie, Bd. I.
 R. Emmerich, Max Pettenkofers Bodenlehre. München, Lehmann.
 Ewald, Soziale Medizin. Springer, Berlin 1911.
 Flügge, Die Verbreitungsweise und Bekämpfung der Tuberkulose. Leipzig 1908.
 Ders., Grundriß der Hygiene. Leipzig 1912, Veit.
 v. Fodor, „Der Boden“ in Weyls Handbuch der Hygiene.
 Frosch, Klin. Jahrbuch, Bd. XVII und XIX.
 Gotschlich, Fickers Handbuch der Hygiene. Kap. „Allgemeine Epidemiologie und Prophylaxe“.
 Hirsch, Handbuch der histor.-geogr. Pathologie.
 Kirchner, Die gesetzlichen Grundlagen der Seuchenbekämpfung. Jena 1907, Fischer.
 Ders., Die Cholera in Preußen 1905. Klin. Jahrbuch, 16.
 Koch, Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militärsanitätswesens, Heft 21.
 Ders., Deutsche med. Wochenschr. 1883, 1884, 1885. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XV.
 Koch und G. Gaffky, Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. III, 11 und 12.
 W. Kolle und H. Hetsch, Experimentelle Bakteriologie. Wien 1911, Urban und Schwarzenberg.
 Kruse, Zentralbl. f. allgem. Gesundheitspflege, 1906.
 Nossig, Soziale Hygiene.
 v. Pettenkofer, Populäre Vorträge, 1877.
 Ders., Zum gegenwärtigen Stand der Cholerafrage. München 1887.
 Ders., Archiv f. Hygiene, Bd. III, 4—7; Bd. XVIII. Münch. med. Wochenschr. 1892, 1894, 1895.
 Praußnitz, W. Fickers Handbuch der Hygiene, Kap. „Boden“.
 Prinzing, Handbuch der Med. Statistik.
 Weyl, Geschichte der sozialen Hygiene.

Desinfektion (Entseuchung).

Von

Professor Dr. **W. Prausnitz**,
Graz.

Mit 26 Figuren im Text.

I. Einleitung.

Terminologie.

Aufgabe der Desinfektion (Entseuchung) ist die Abtötung der pathogenen Mikroorganismen in unserer Umgebung, und zwar überall dort, wo sie durch Erzeugung infektiöser Erkrankungen einen nicht erwünschten, nachteiligen Einfluß ausüben können. Die Desinfektion muß derart erfolgen, daß nur die Mikroorganismen selbst getroffen werden. Die Zellen des zu schützenden Organismus dürfen nicht geschädigt werden; auch die Objekte, an welchen die Krankheitserreger haften, sollen keinen Schaden erleiden.

Diese an die Desinfektion zu richtenden Anforderungen setzen eine genaue Kenntnis der Biologie der Mikroorganismen voraus. Nur das Desinfektionsmittel, nur das Desinfektionsverfahren ist zu empfehlen und anzuwenden, welches den aufgestellten Anforderungen genügt. Es ist deshalb ohne weiteres verständlich, daß das schon seit langer Zeit bestehende Bestreben, durch Desinfektion die Verbreitung der Infektionskrankheiten zu bekämpfen, erst mit der Möglichkeit, die pathogenen Mikroorganismen rein zu züchten und ihre biologischen Eigenschaften festzustellen, auf einen wissenschaftlichen Standpunkt gebracht werden konnte. Erst die Erforschung, unter welchen äußeren Bedingungen die verschiedenen Arten pathogener Keime in ihrem Wachstum, in ihrer Vermehrung gehindert werden, durch welche Eingriffe sie vernichtet werden, konnte eine wissenschaftliche Grundlage des Desinfektionswesens schaffen. Durch weitere Studien, welche Mittel oder Methoden unter den verschiedenen Bedingungen am raschesten, sichersten und billigsten zum Ziele führen, wurde die Lehre von der Desinfektion auf experimentellem Wege praktisch ausgebaut und wird immer weiter ausgebaut werden.

Außer der „Desinfektion“, der Vernichtung pathogener Mikroorganismen behufs Verhütung von Infektionskrankheiten im oben angegebenen Sinne gibt es noch eine „Sterilisation“, welche eine vollkommene oder auch nur eine

partielle (s. u.) sein kann. Man versteht gewöhnlich unter „Sterilisation“ die Vernichtung aller in oder an einem Objekt befindlichen Mikroorganismen, mögen sie nun pathogen oder nichtpathogen sein. „Sterile“ Verbandstoffe sind, um ein Beispiel anzuführen, ganz frei von lebenden Mikroorganismen; durch eine entsprechende Behandlung sind alle Keime, die in dem Verbandstoff enthalten waren, abgetötet. Ein desinfizierter Typhusstuhl ist jedoch gewöhnlich nur so behandelt, daß alle Typhuskeime mit Sicherheit abgetötet werden, während andere Mikroorganismen noch lebend geblieben sein können.

Die Bezeichnung „Sterilisieren“ braucht man zumeist auch für die Abtötung von pathogenen und saprophytischen Mikroorganismen in den Nahrungsmitteln durch Hitze: Fleisch und Milch werden sterilisiert“, aber nicht desinfiziert. Neben der Abtötung eventueller pathogener Mikroorganismen ist auch noch die Vernichtung aller übrigen saprophytischen Keime notwendig, weil sie Nahrungsmittel zersetzen, zerstören, weil sie Fäulnis oder Gärung hervorzubringen geeignet sind.

Da diese Keime sehr häufig Sporen bilden, welche äußerst widerstandsfähig sind und da deren völlige Vernichtung nur durch eine intensive Einwirkung möglich wird, kann man sich in diesen Fällen mit einer partiellen Sterilisation begnügen, indem nur die Hauptmasse der vegetativen Formen abgetötet, das spätere Auswachsen der Sporen aber durch Kälte, eventuell auch auf andere Weise verhütet wird — Pasteurisation.

Wo eine völlige Sterilisation notwendig, die Anwendung intensiver Verfahren aber nicht erwünscht bzw. nachteilig ist, kann durch aufeinanderfolgende wiederholte partielle Sterilisationen eine völlige Sterilisation erreicht werden; man tötet dann zunächst die vegetativen Formen ab und läßt die eventuell vorhandenen Sporen bei entsprechender Temperatur zu vegetativen Formen auswachsen, die dann wiederum durch partielle Sterilisation abgetötet werden, welches Verfahren dann nochmals durchgeführt als „diskontinuierliche“ Sterilisation bezeichnet wird; es wurde zuerst von Tyndall eingeführt. Wie aus dem Gesagten hervorgeht, unterscheidet sich die Pasteurisation von der diskontinuierlichen Sterilisation dadurch, daß bei der ersteren der partiellen Abtötung eine Entwicklungshemmung der noch lebenden Keime (Sporen) durch Kältewirkung folgt, während bei der letzteren nach der partiellen Sterilisation das Auswachsen der restierenden Sporen zu leicht sterilisierbaren und bei weiterer Sterilisation sicher abzutötenden Formen angestrebt wird. Praktisch hat dieses Verfahren, von der Laboratoriumstätigkeit abgesehen, selten Bedeutung; es wurde nur der Vollständigkeit der Terminologie wegen hier angeführt.

Endlich ist hier noch der Begriff der „Desodorisation“ klar zu machen. Ehe es eine wissenschaftliche Bakteriologie gab und die Grundlagen der Biologie der pathogenen Mikroorganismen erforscht waren, glaubte man den Schluß ziehen zu können, daß überall dort, wo nach künstlichen Eingriffen Fäulnisprodukte nicht mehr durch den Geruch nachgewiesen werden konnten, auch alle Keime überhaupt abgetötet waren. Spätere sorgfältige Studien stellten jedoch fest, daß man eine durch üblen Geruch bemerkbare Fäulnis verhüten oder

aber riechende Fäulnisprodukte geruchlos machen kann, ohne überhaupt auf vorhandene pathogene Mikroorganismen nachteilig einzuwirken; es hat dann eben nur eine Desodorisation, aber keine Desinfektion stattgefunden.

II. Verschiedene Desinfektionsarten und -methoden.

Die biologischen Studien über das Gedeihen, die Entwicklungshemmung und das Absterben der Mikroorganismen unter verschiedenen äußeren Bedingungen haben genaue Kenntnisse gebracht, wie sich die Mikroorganismen bei Änderung der Konzentration der sie umgebenden Flüssigkeiten, beim Trocknen, unter Einwirkung des direkten und diffusen Sonnenlichts und anderer Strahlen, unter dem Einfluß der Elektrizität, hohen Drucks, mechanischer Entwicklung verhalten. Hier kann auf das Ergebnis dieser Studien nicht näher eingegangen werden, weil sie für die praktische Desinfektion ohne wesentliche Bedeutung sind. Unter gewissen Umständen, wenn die Mittel für die Durchführung einer dem derzeitigen Stande der Wissenschaft entsprechenden Desinfektion in einem bestimmten Falle fehlen, wird man sich freilich mit Vorteil erinnern können, daß manche Keime unter dem Einflusse des Sonnenlichts und ferner der Austrocknung rasch zugrunde gehen, so daß in derartigen Fällen, wo eine intensive Belichtung und Austrocknung durch Lüftung möglich ist, immerhin ein Ersatz für die fehlende sachgemäße Desinfektion geboten werden kann.

Von praktischer Bedeutung sind nur die physikalischen Desinfektionsverfahren, welche auf Anwendung höherer Temperatur und die Verfahren, welche auf Verwendung chemischer Desinfektionsmittel beruhen. Durch Kälte, selbst durch sehr niedrige Temperaturen, ist nur eine Entwicklungshemmung der Mikroorganismen zu erzielen.

A. Desinfektion durch hohe Temperaturen.

Erhitzung von Objekten, welche eine teilweise oder vollständige Verbrennung zur Folge hat, ist selbstverständlich auch für alle anhaftenden Mikroorganismen vernichtend; eine derartige Zerstörung wird in der praktischen Desinfektion nur dort angewendet, wo es sich um wertlose Objekte handelt. Sonst muß ja wie bei diesem, so auch bei jedem anderen Verfahren eine Beschädigung oder gar Zerstörung möglichst vermieden werden.

Weiterhin können höhere Temperaturen benutzt werden

1. als trockene Hitze,
2. durch Wasserdampf,
3. durch Kochen.

Die Desinfektion durch trockene Hitze hat in früherer Zeit, ehe die grundlegenden Versuche von Koch, Gaffky, Löffler und Wolffhügel veröffentlicht wurden, eine sehr wichtige Rolle gespielt. Durch Koch und Wolffhügel wurde jedoch gezeigt, daß trockene Hitze ein relativ sehr schlecht wirkendes Desinfektionsmittel ist; so brauchten sporenfreie Mikroorganismen eine Erhitzung von etwa $1\frac{1}{2}$ Stunden bei einer Temperatur von über 100° , Bazillensporen wurden erst nach 3 Stunden bei einer Temperatur von 140° vernichtet.

Hierzu kam, daß trockene Hitze in größere Objekte nur sehr langsam eindringt, weshalb Bakterien unter derartigen Verhältnissen auch nach 3—4 Stunden nicht abgetötet werden konnten. Da schließlich eine derartig lange Einwirkung solch hoher Temperaturen auf Objekte organischen Ursprungs einen schädigenden Einfluß ausübt, mußte die trockene Hitze für die Desinfektionspraxis fast ganz verlassen werden; sie findet gewöhnlich nur noch zur Sterilisation von Glasgeräten, Reagenzgläsern u. dgl. mit Watteverschluß in wissenschaftlichen Laboratorien Verwendung, wo gewöhnlich bei einer Temperatur von 160° 1—2 Stunden sterilisiert wird.

Mehrere Forscher (Schumburg, Xyländer, Ballner, Mosebach, Konrich) haben sich mit der Desinfektion durch feuchte Luft beschäftigt und diese besonders für die Zwecke der Bücherdesinfektion empfohlen, weil Bücher im Dampf Schaden erleiden; eine sichere Desinfektion von nichtsporenbildenden Krankheitserregern ist bei längerer Anwendung (48 Stunden) einer Temperatur von 75 bis 95° sogar bei nicht befeuchteter Luft möglich. —

In neuester Zeit hat man die Desinfektion mittels trockener Hitze wieder aufgenommen, wo es sich z. B. um Desinfektion großer Mengen von Kleidung (Monturen) handelt, namentlich wenn das Hauptgewicht auf die Vernichtung des Ungeziefers gelegt wird. Näheres s. unter Ungezieferbekämpfung.

Die Dampfdesinfektion ist, wie oben erwähnt, durch die Arbeiten Kochs und seiner Schüler eingeführt worden. Der Dampf findet hierbei Verwendung als:

1. Dampf, welcher in nicht dicht abgeschlossenen Gefäßen hergestellt wird und deshalb nur unter dem Druck der Atmosphäre steht, häufig noch als „strömender“ oder „einfach strömender“ Dampf bezeichnet, ferner

2. Dampf, der in geschlossenen Gefäßen erzeugt wird und gewöhnlich „gespannter Dampf“ genannt wird.

Der Dampf ist wirksamer als heiße trockene Luft, weil er die Membranen der Bakterien und der Sporen zur Quellung bringt, so daß die Hitze das Eiweiß leichter koagulieren kann.

Die Wirkung des Dampfes ist in erster Linie davon abhängig, ob er gesättigt ist oder nicht, d. h. ob die Spannung, die er ausübt, der Temperatur des luftfreien gesättigten Dampfes entspricht (Sättigungsdruck); der gesättigte Wasserdampf ist dem nicht gesättigten an Wirksamkeit stark überlegen. Ferner ist die Spannung des Dampfes von Bedeutung. Je höher die Spannung des gesättigten Dampfes ist, um so rascher seine Wirkung. Mit der Höhe der Spannung steigt auch die Temperatur, wie die nachfolgende Tabelle (nach Zeuner) zeigt:

gesättigter Dampf von 1	Atm. besitzt eine Temperatur von 100° C
„ „ „ 1,1	„ „ „ „ „ 102,7° C
„ „ „ 1,2	„ „ „ „ „ 105,2° C
„ „ „ 1,3	„ „ „ „ „ 107,5° C
„ „ „ 1,4	„ „ „ „ „ 109,7° C
„ „ „ 1,5	„ „ „ „ „ 111,7° C
„ „ „ 1,6	„ „ „ „ „ 113,7° C
„ „ „ 1,7	„ „ „ „ „ 115,5° C

gesättigter Dampf von 1,8 Atm. besitzt eine Temperatur von 117,3° C							
„ „ „ 1,9 „ „ „ „ „ „ 119,0° C							
„ „ „ 2,0 „ „ „ „ „ „ 120,6° C							
„ „ „ 3,0 „ „ „ „ „ „ 133,9° C							
„ „ „ 4,0 „ „ „ „ „ „ 144,0° C							

Wasserdampf ist nicht gesättigt, wenn er unter einem geringeren Drucke als dem Sättigungsdrucke bei der herrschenden Temperatur steht, z. B. wenn er ohne entsprechende Änderung seines Druckes durch besondere Vorkehrungen weiter erhitzt, d. i. „überhitzt“ wird. Eine Überhitzung entsteht, wenn gesättigter Dampf durch erhitzte Röhren oder an heißen Flächen vorbei strömt; sie kann auch an einzelnen Stellen durch die fehlerhafte Konstruktion der Apparate bedingt sein.

Im allgemeinen wirkt der überhitzte Wasserdampf weniger gut desinfizierend, weshalb Desinfektionsapparate für überhitzten Wasserdampf nicht konstruiert werden.

Ein Gemenge von Luft und Wasserdampf ist, unter sonst gleichen Bedingungen, um so weniger wirksam, je mehr Luft darin enthalten ist. Luft ist der Desinfektionswirkung auch deshalb nachteilig, weil sie den Zutritt von Dampf verhindert; wo Luft in erheblicher Menge vorhanden ist, kann der Dampf nicht hinzutreten und nicht wirksam werden, was in verschiedener Weise experimentell gezeigt werden kann. Zum Nachweis dieses Verhaltens, das besonders bei der Desinfektion sporenhaltigen Materials, dann auch bei der Sterilisation von Verbandstoffen Berücksichtigung verdient, bediene ich mich seit einer Reihe von Jahren eines kleinen, von Emmerich angegebenen, von mir etwas modifizierten Apparates, der in Fig. 1 wiedergegeben ist.

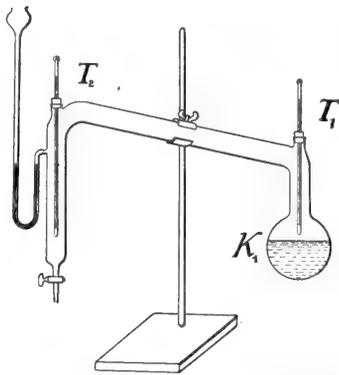


Fig. 1. Apparat zur Demonstration der nachteiligen Wirkung von Luft in Dampfdesinfektionsapparaten.

An den mit destilliertem Wasser halbgefüllten Kolben K , in dessen Hals ein Thermometer (T_1) eingeführt ist, ist ein Glasrohr rechtwinklig angeschmolzen, welches ein zweites Mal rechtwinklig abgelenkt, in einen gut schließenden Glashahn endet. Bei der zweiten Knickung befindet sich ein Ansatz, in welchen wieder ein Thermometer (T_2) luftdicht eingesetzt ist. An dem absteigenden Schenkel des hufeisenförmigen Glasrohres ist ein Manometer in Form eines engeren U-förmigen Glasrohres mit Quecksilber gefüllt angesetzt. Beim Beginn des Versuchs überzeugt man sich, daß beide Thermometer die gleiche Temperatur anzeigen und erhitzt

dann das im Kolben befindliche Wasser, wodurch bald die Temperatur der Luft und damit das Thermometer T_1 ansteigt und das Quecksilber des Manometers in den äußeren Schenkel verdrängt wird. Man kann nun beobachten, daß das Thermometer T_1 auf 100° und sogar über 100° ansteigt, während Thermometer T_2 seinen Stand nicht oder

nur ganz unmerklich ändert, obwohl ja die Luftstrecke, welche die beiden Thermometer trennt, nur wenige Dezimeter lang ist und obwohl sogar wegen der Kleinheit des Vorlesungsapparates und der Kürze des äußeren Schenkels des Manometers eine relativ nicht geringe Menge der durch die Temperatur stark ausgedehnten Luft herausgelassen werden muß. Erst wenn der Hahn ganz geöffnet wird und der Dampf vom Kolben aus durch das ganze Rohr bei Thermometer T_2 vorüber frei ausströmen kann, steigt die Temperatur von T_2 so rapid in die Höhe, daß ein Verfolgen des Anstiegs kaum möglich ist. Seit Jahren habe ich mich davon überzeugen können, wie die Vorführung dieses kleinen Apparates das Verständnis für den störenden Einfluß der Luft bei der Dampfdesinfektion erleichtert.

Auf Grund der festgestellten, für die wirksame Durchführung der Desinfektion nötigen Bedingungen sind eine sehr große Anzahl von Dampfdesinfektionsapparaten konstruiert und in den Handel gebracht worden, stabile und fahrbare, mit rundem oder vierseitigem Querschnitt.

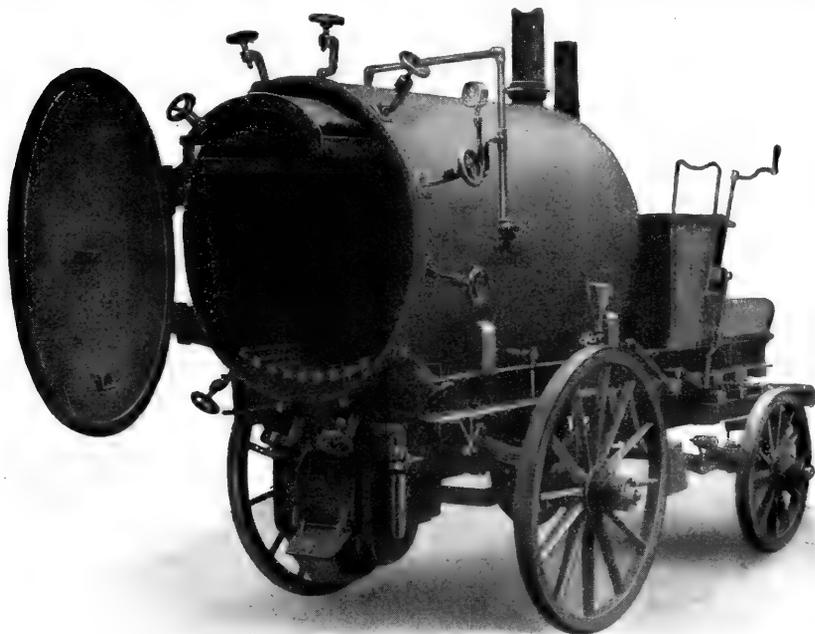


Fig. 2. Fahrbarer Dampfdesinfektionsapparat.

Fig. 2 und 3 zeigen eine fahrbare und eine feststehende Type der deutschen Desinfektionszentrale. Beide haben einen Dampfmantel und Unterfeuerung. Der Dampf zirkuliert im Mantel und wärmt dadurch das im Innern des Apparates befindliche Desinfektionsgut vor, was wichtig ist, um die Kondensation des oben eintretenden Dampfes bei dessen Eintritt und damit das Herabfallen von Wassertropfen, welche Flecke machen, zu verhüten. Die Apparate gestatten auch eine rasche Nachtrocknung der durchdämpften Objekte. Zeigt nach genügend langer Durchströmung des Dampfes das Manometer und das

Thermometer Werte, welche einem gesättigten Dampf entsprechen, und zwar

Druck von	1,2	1,3	1,4	1,5	Atm.
Temperatur	105,2°	107,5°	109,7°	111,7°	

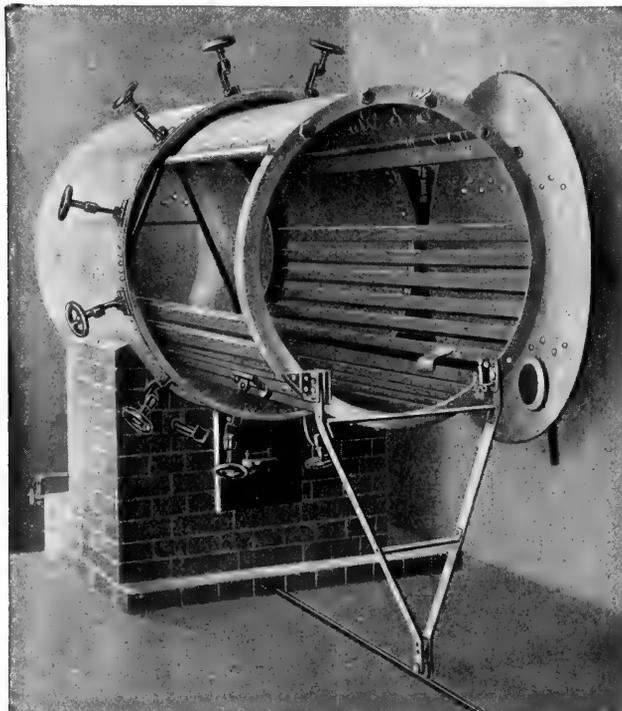


Fig. 3. Stabiler Dampfdesinfektionsapparat.

so ist der Beweis gegeben, daß es sich um gesättigten, nicht überhitzten Dampf handelt, vorausgesetzt, daß er luftfrei ist.

Das Einströmen des Dampfes von oben wird dem Einströmen von unten vorgezogen, weil dann von dem oben eindringenden warmen leichten Dampf die kältere schwerere Luft hinausgedrückt und damit die Sterilisationsräume rascher und sicherer ohne Wirbelbildung von der Luft befreit werden (s. Fig. 4). Die Vorwärmung der im Apparate befindlichen Objekte kann nicht nur in der im Schema angedeuteten Weise, sondern auch dadurch erfolgen, daß in den Apparat Rippenheizrohre eingebaut werden, durch welche, wie bei einer Dampfheizung, die Umgebung erwärmt wird; der Dampf wird erst dann, nach genügender Vorwärmung des Desinfektionsraumes durch die Rippenheizrohre, in diesen eingelassen.

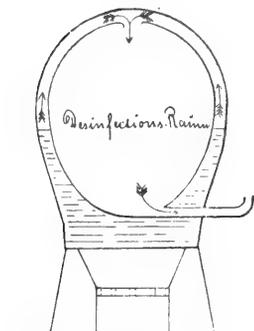


Fig. 4. Schema eines Desinfektionsapparates mit strömendem Dampf, welcher von oben in den Apparat eintritt.

Für Laboratoriumszwecke hat sich ein kleiner Apparat*) gut bewährt, welcher im Gebrauch erheblich bequemer ist, als der zu meist benützte Dampfkochtopf, weil die Gegenstände nicht von oben aus, sondern von vorn durch eine breite Tür eingebracht werden (s. Fig. 5 und 6).

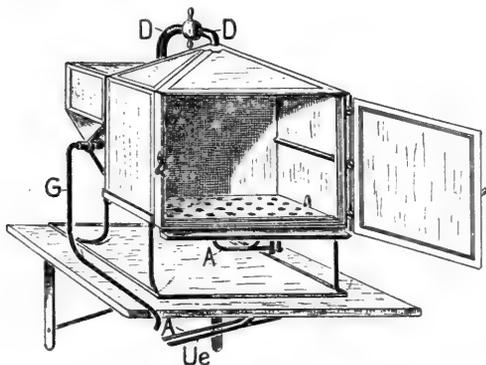


Fig. 5. Sterilisationsapparat, geöffnet.

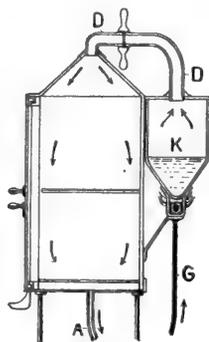


Fig. 6. Schema des Sterilisationskastens mit Wasserkessel.

A Kondenswasserablauf, *D* Dampfzuleitung, *G* Gas, *K* Wasserkessel mit Niveaualter, *Ue* Überlauf vom Niveaualter.

B. Chemische Desinfektionsmittel.

1. Anorganische Desinfektionsmittel.

In gewisser Hinsicht könnte jede Substanz, welche das Wachstum von Mikroorganismen hindert (Entwicklungshemmung) oder Mikroorganismen abtötet, als Desinfektionsmittel Verwendung finden; die Zahl solcher Verbindungen und Stoffe ist selbstverständlich eine unendlich große. Für die Praxis der Desinfektion, soweit sie auf die Seuchenbekämpfung Bezug nimmt, kommen aber nur relativ sehr wenig Mittel in Betracht, weil an ein Desinfektionsmittel verschiedene Anforderungen zu stellen sind und zwar: starke bakterizide Wirkung bei geringer Konzentration, eventuell genügende Tiefenwirkung, rasche Wirkung, leichte Beschaffbarkeit, Konstanz der Zusammensetzung und niedriger Preis; auch dürfen Desinfektionsmittel Objekte, welche durch pathogene Mikroorganismen infiziert sind, während der Desinfektion nicht beschädigen.

Diese Anforderungen werden von relativ wenig Mitteln erfüllt.

Metalle besitzen zwar bakterizide Eigenschaften, welche jedoch so gering sind, daß Metalle als Desinfektionsmittel keine Verwendung finden.

Unter den Metallsalzen wurden in früherer Zeit Eisenvitriol und Ferrisulfat $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ als Desinfektionsmittel viel benutzt, später aber verlassen, weil es im wesentlichen nur desodorierend wirkt. In neuerer Zeit ist es in 1%iger Lösung zur Abtötung von Anchylostomaeiern empfohlen worden (Oliver).

Sublimat, Quecksilberchlorid HgCl_2 ist ein viel verwendetes Desinfektionsmittel, das gewöhnlich in Lösungen von 1⁰/₁₀₀ benutzt

*) Siehe Prausnitz, Münch. med. Wochenschr. 1907, Bd. LIV, S. 2387.

wird. Wenn auch die bakterizide Wirkung wegen der weiter unten erwähnten Untersuchungsmängel ursprünglich überschätzt wurde, so ist sie immerhin eine sehr große; auch darf nicht unberücksichtigt bleiben, daß die Umstände, welche als Untersuchungsmängel erkannt wurden, nämlich die unvollständige Beseitigung vor Einbringung des Versuchsmaterials in die Nährböden, gewöhnlich auch bei der praktischen Benutzung vorhanden sind, daher nicht überschätzt werden dürfen. Der leichteren Löslichkeit wegen wird dem Sublimat Kochsalz zugesetzt, weil die Halogenverbindungen des Quecksilbers mit denen anderer Metalle leicht lösliche Doppelverbindungen bilden; deshalb kann Sublimat auch in Brunnenwasser leicht gelöst werden. Der Zusatz von NaCl verhindert ferner in eiweißhaltigen Flüssigkeiten die Bildung von Quecksilber-Albuminniederschlägen, welche selbst nicht bakterizid wirken.

Mit Rücksicht hierauf sind von Angerer die sogenannten Sublimatpastillen eingeführt worden, welche aus gleichen Gewichtsteilen von Sublimat und NaCl (0,5 oder 1,0 g) bestehen und eine rasche Herstellung von Sublimatlösungen gestatten. Ein Zusatz von Eosin soll fahrlässige Vergiftungen verhüten. Ein erhöhter Zusatz von NaCl zum Sublimat setzt die bakterizide Wirkung herab, was nach Krönig und Paul auf einer Zurückdrängung der Dissoziation der Hg-Ionen beruht.

Weniger reizend auf die Haut wirkt ein anderes Quecksilberpräparat, das Sublamin = Quecksilbersulfat-Äthylendiamin, das, auf Quecksilbergehalt bezogen, zwar weniger wirksam als Sublimat ist, dafür aber Eiweißstoffe nicht fällt und deshalb nicht angreift.

Das billigste und für viele Zwecke verwendbarste Desinfektionsmittel ist der Kalk in Form von Kalkmilch. Frisch gebrannter Kalk wird zerkleinert und mit Wasser (etwa der Hälfte der Kalkmenge) besprengt. Hierbei bläht sich der Kalk auf und zerfällt in ein feines Pulver unter starker Wärmeentwicklung. Zu 1 l Kalkpulver werden dann unter Umrühren 3 l Wasser hinzugesetzt. Die Kalkmilch kann auch aus gelöschtem Kalk, wie er sich, für Bauzwecke hergerichtet, in den Kalkgruben befindet, dargestellt werden; es wird dann 1 l gelöschter Kalk mit 3 l Wasser angerührt. Bei Benutzung von gelöschtem Grubenkalk ist die oberste durch die Luft veränderte Kalkschicht zu entfernen. Vor jeder Benutzung ist die Kalkmilch umzuschütteln oder umzurühren.

Die desinfizierende Wirkung des Kalkes in der Kalkmilch wird noch übertroffen durch die des Chlorkalkes, einem Gemenge von

$$\text{Ca} \begin{cases} \text{OH} \\ \text{OCl} \end{cases} \quad \text{und} \quad \text{Ca} \begin{cases} \text{OCl} \\ \text{Cl} \end{cases},$$
 welches in den gewöhnlichen technischen Prä-

paraten noch freien Ätzkalk und Chlorkalzium enthält. Frisch hergestellt enthält der Chlorkalk 35—38% wirksamen Chlors, das sich jedoch, je nach der Art der Aufbewahrung, mehr oder minder rasch verflüchtigt, so daß der in den Apotheken gekaufte Chlorkalk gewöhnlich erheblich weniger Cl enthält, als die Pharmakopoe vorschreibt (24%). Nach dem Geruch auf die Wirksamkeit eines Präparats zu schließen, ist nicht berechtigt.

Auch der Chlorkalk wird in Form einer „Milch“ zur Desinfektion benutzt. Die Chlorkalkmilch wird durch allmählichen Zusatz von

5 l Wasser zu je 1 l Chlorkalk unter stetem Umrühren bereitet; sie soll jedesmal vor dem Gebrauch frisch hergestellt werden. Gegen ihren allgemeinen Gebrauch spricht der unangenehme Geruch und die schwankende Zusammensetzung mit ihrem unsicheren Gehalt an wirksamem Chlor, während sie dort, wo die Zusammensetzung genau kontrolliert werden kann, wegen ihres relativ sehr niedrigen Preises und ihrer großen Desinfektionskraft gut zu verwenden ist.

Heiße (2%ige) Sodalösung (über 60° C.) bewährt sich zur Desinfektion von Eß- und Trinkgeschirr sowie von Gebrauchsgegenständen.

Die Benutzung des Chlors in Gasform ist in der Desinfektionspraxis ganz aufgegeben worden.

2. Organische Desinfektionsmittel.

Das Phenol und seine Derivate spielen in der Desinfektionspraxis eine sehr wichtige Rolle. Das Phenol (Karbolsäure, Phenylsäure, Phenoloxhydrat C_6H_5OH) wird aus dem Steinkohlenteer bei dessen fraktionierter Destillation gewonnen. In dem Leichtöl, Karbolöl und Schweröl, welche bei 170—230° überdestillieren und etwa 7—8% der Gesamtdestillate bilden, sind die zur Desinfektion benutzten Verbindungen enthalten, darunter 25—30% Phenole. Neben dem Phenol sind die Kresole von Bedeutung, deren desinfizierende Kraft noch größer ist als die der Karbolsäure: Sie bilden einen Hauptbestandteil der sogenannten „rohen Karbolsäure“. Durch Fraenkel wurden Verbindungen dieser Kresole mit Schwefelsäure hergestellt und nachgewiesen, daß diese Phenolsulfosäuren wirksamer sind als reine Karbolsäure und Schwefelsäure. Verbindungen von Kresolen und Schwefelsäure sind unter verschiedenen Namen als Desinfizientien in den Handel gebracht worden: Kreolin Artmann, Aseptol, Sanatol, Hygienol.

Auch mit anderen Säuren hergestellte Phenolpräparate, von denen einzelne feste Form haben und daher leicht dosierbar sind, werden als Desinfektionsmittel empfohlen, so das aus 34% Oxalsäure und 66% Phenol bestehende pulverförmige Phenostal, welches auch in Tabletten mit 38% Oxalsäure und 12% Phenol dargestellt wird.

Eine andere Gruppe von Phenolpräparaten besteht aus Kresolen, welche durch Alkalien oder Seife wasserlöslich gemacht oder emulgiert werden.

Hierher gehört das früher viel gebrauchte Kreolin mit ca. 27% Kresolen, welche durch Harzseife emulgiert sind. Dieses Präparat wurde hauptsächlich durch das Lysol verdrängt, welches aus ca. 50% Kresolen besteht und eine Mischung von 1 Teil technischem Trikresol (Siedepunkt 182—210°) mit 1 Teil neutraler Leinölkaliseife ist. Auch Bazillol ist ein Präparat, welches durch Seife gelöstes Kresol enthält.

Unter Solveolen versteht man durch Überführung in Salze löslich gemachte Kresole: Solveol, Solutol u. a.

Zur Herstellung wirksamer Phenolpräparate sind auch Halogene, Cl und Br in den Benzolkern eingeführt worden. So entstand das Phobrol, eine Mischung von rizinolsaurem Kali und Chlor-m-Kresol

zu gleichen Teilen; es ist leicht löslich, von großer Desinfektionswirkung und sehr wenig giftig. Laubenheimer hat speziell darauf hingewiesen, daß sogar eine 5%ige Kresolseifenlösung, übrigens auch eine 0,1%ige Sublimatlösung nicht imstande ist, Tuberkelbazillen in dichter Schicht selbst nach 9stündiger Einwirkung sicher abzutöten, während dies mit 2%iger Phobrollösung, dann auch mit einer 0,5%igen Sublimatlösung gelingt, wenn dieses Mittel mindestens 5 Stunden einwirken kann.

Ein anderes Chlorkresolpräparat, das Grotan, wird in abgewogenen Tabletten in den Handel gebracht. Das Chlorkresol des Grotans ist durch Alkalisalze des Chlorkresols selbst löslich gemacht; es hat die gleichen Eigenschaften wie das Phobrol, welchem es nur hinsichtlich seiner Löslichkeit im Wasser nachsteht. Noch wirksamer ist das Sagrotan, ein Gemisch von Chlorkresol, Chlormethylkresol und Chlorxylenol, welches sehr starke desinfizierende Wirkung, schwachen Geruch mit großer Ungiftigkeit verbindet. Nach Schottelius genügt für alle Bedürfnisse der Praxis eine 1%ige Lösung.

Das Neo-Lysol und das Lyxyl wird nach demselben Verfahren hergestellt wie das „reine Lysol“. Sie enthalten aber an Stelle des im Lysol enthaltenen Kresol, Chlorkresole bzw. methylierte Kresole. Das erstere besitzt einen angenehmeren Geruch als Lysol und Lyxyl.

Durch seine hohe Wirksamkeit zeichnet sich ein anderes Chlor-kresolpräparat, das Lysoval, aus, das ebenfalls den Vorteil hat, schwach und angenehm zu riechen.

Saprol, eine Mischung von Rohkresol mit Mineralölen, wird hauptsächlich zur Desodorierung benutzt; auf Grubeninhalt ausgeschüttet, schwimmt es oben und bildet einen Abschluß gegen die Atmosphäre. Da die in ihm enthaltenen Kresole in die untere Flüssigkeit diffundieren, wirkt es auch noch auf die Mikroorganismen entwicklungshemmend, aber nicht sicher desinfizierend.

Von offizinellen Phenolpräparaten wird am meisten die Kresolseifenlösung benutzt.

In den offiziellen deutschen Desinfektionsvorschriften sind von Phenolpräparaten aufgenommen:

1. Verdünntes Kresolwasser (2,5%ig). Zur Herstellung werden entweder 50 ccm Kresolseifenlösung (Liquor kresoli saponatus des Arzneibuches für das Deutsche Reich) oder $\frac{1}{2}$ l Kresolwasser (Aqua cresolica d. A.-B. f. d. D. R.) mit Wasser zu 1 l Desinfektionsflüssigkeit aufgefüllt und gut durchgemischt.

Das Kresolwasser der österreichischen Pharmakopoe ist eine 2%ige Lösung von reinem Kresol in Wasser.

2. Karbolsäurelösung (etwa 3%ig). 30 ccm verflüssigte Karbolsäure (Acidum carbolicum liquefactum d. A.-B. f. d. D. R.) werden mit Wasser zu 1 l Desinfektionsflüssigkeit aufgefüllt und gut durchgemischt.

Von gasförmigen Desinfektionsmitteln ist jetzt fast nur der Formaldehyd CH_2O in Benützung, in reinem Zustande ein Gas, das sich bei -21° zu einer farblosen Flüssigkeit verdichtet. Im Handel kommt es im Formol, Formalin, Formaldehydum solutum vor, wässrige Lösungen mit ca. 35—40 g CH_2O in 100 ccm

Wasser. Bei Verdampfung von Formol bilden sich feste Polymere, Paraformaldehyd oder Paraform, Oxymethylen, eine weiße Substanz, die beim Erhitzen sich zersetzt und HCOH entwickelt. Schon sehr schwache Formalinlösungen wirken entwicklungshemmend und zwar bei verschiedenen Bakterienarten in verschiedener Stärke 1:5000—20000.

Der Formaldehyd wird hauptsächlich zur Raumdesinfektion verwendet, deren systematische, allgemeine Einführung durch ihn erst ermöglicht wurde (s. weiter unten). Aber auch zur Desinfektion von Wäsche, Gebrauchsgegenständen usw., wie zur Desinfektion der Hände sind Formaldehydpräparate in Gebrauch.

Auch in 1%iger wässriger Lösung (Verdünnung von 30 g der käuflichen Formaldehydlösung auf 1 l Wasser) wird der Formaldehyd zur Desinfektion von Wäsche, Geräten usw. benutzt.

Die beiden wichtigsten Desinfektionsverfahren, die Dampfdesinfektion in ihrer verschiedenartigen Anwendung und die Formalindesinfektion in ihren verschiedenen Methoden haben jede von beiden einen für die praktische Benutzung sehr nachteiligen Mangel. Die Formaldehyddesinfektion hat keine Tiefenwirkung, die Dampfdesinfektion verursacht leicht eine Beschädigung der desinfizierten Objekte; manche Gegenstände (Lederwaren, geleimte Möbel) können überhaupt den Dampf bei einer Temperatur von ca. 100° nicht vertragen. Es lag daher nahe, eine Kombination beider Arten zu versuchen, um die Vorzüge beider zu vereinen und beider Nachteile zu beseitigen. Das ist nun auch in hervorragendem Maße geglückt. Es sind nach einer ersten Anregung v. Esmarchs von verschiedenen Forschern Apparate angegeben worden, welche im wesentlichen auf dem Prinzip beruhen, daß der Kessel, in dem das Desinfektionsgut liegt, bis zu einem bestimmten Druck evakuiert, dann mit Dampf und Formalin gefüllt wird. Von Wichtigkeit ist auch hier die Entfernung der Luft.

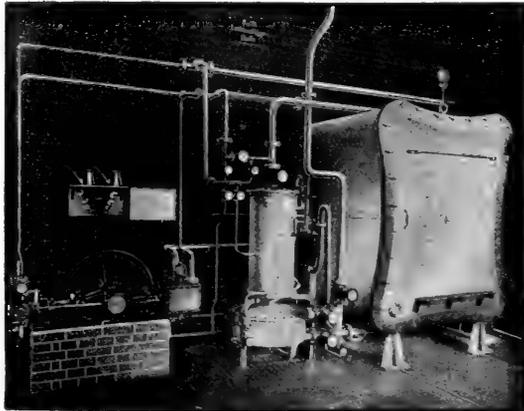


Fig. 7. Rubners Universal-Dampf- und Formalin-Desinfektionsapparat. (System Lautenschläger.)

Nach diesem Prinzip sind Apparate für die allgemeine Desinfektion besonders auch kleinere für die Desinfektion von Büchern konstruiert worden, dann aber auch Apparate größten Umfangs für die Desinfektion von Eisenbahnwagen. Am sorgfältigsten durchgearbeitet sind die Apparate von Rubner (angefertigt von Lautenschläger), von Kister und Trautmann (zuerst in Hamburg, dann in Berlin und Wien hergestellt und als Hennebergs oder Hamburger Apparat

bezeichnet), von Pfeiffer und Hahn (Weimar) und der Gärtnersehe, hauptsächlich für Bücherdesinfektion bestimmte Apparat. Konstruktion und Bedienung der Apparate sind kompliziert. Es soll deshalb hier nur der Apparat von Rubner in Fig. 7 u. 8 (Schema) wiedergegeben worden. Bei seiner Benutzung wird der beschickte Apparat zuerst auf 100—160 mm Unterdruck evakuiert, was einer anzuwendenden Dampftemperatur von 60—65° oder 50° entspricht, dann wird

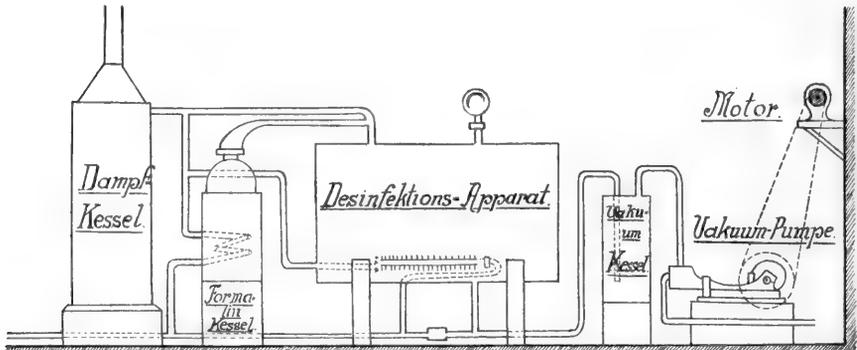


Fig. 8. Rubners Formaldehyd- und Dampfdesinfektor (Schema).

der Formalinkessel, welcher bis zu zwei Drittel seines Volumens mit 8%iger Formaldehydlösung gefüllt ist, erwärmt bis die Formalinlösung siedet und ihre Dämpfe in die Kammer übertreten; die Dämpfe werden dann durch die Pumpe abgesogen, kondensiert und dem Formalinkessel wieder zugeführt.

III. Die Prüfung der Desinfektionsmittel und Desinfektionsverfahren

nahm ihren Ausgang von den Kochschen Forschungen. Durch systematische Untersuchungen wurde das erste Mal festgestellt, wie sich verschiedene Krankheitserreger verschiedenen Desinfektionsmitteln und Desinfektionsverfahren gegenüber verhalten. Die Erreger wurden vorher in Reinkulturen gewonnen und auf Seidenfäden angetrocknet dem Desinfektionsmittel ausgesetzt, wobei auf die Konzentration der Lösung, die Art des Lösungsmittels, die Temperatur des Desinfektionsmittels und die Dauer der Einwirkung genau geachtet wurde.

Die so gefundenen Ergebnisse wurden später namentlich unter dem Gesichtspunkt revidiert, daß vollkommener als bisher dafür gesorgt wurde, von den Bakterien, welche einem Desinfektionsmittel ausgesetzt waren, dieses Mittel nach abgeschlossener Desinfektion vollständig zu entfernen, ehe die Seidenfäden den Kulturmedien beigefügt wurden, in denen das Überleben oder das Abgestorbensein der den Desinfizientien ausgesetzten Keime beobachtet werden sollte. Geppert hatte nämlich nachgewiesen, daß das Abspülen von Seidenfäden, an denen Milzbrandsporen angetrocknet und die Sublimatlösungen ausgesetzt waren, nicht genügte, um das Sublimat vollständig zu entfernen. Erst nachdem das restierende Sublimat

durch Schwefelammonium unwirksam gemacht wurde, zeigte sich, daß der desinfizierende Wert des Sublimats überschätzt war, weil die in die Nachkultur mit eingebrachten Sublimatreste entwicklungs-hemmend gewirkt und damit eine bessere Wirkung des Sublimats vorgetäuscht hatten.

In späterer Zeit wurde dann hauptsächlich durch Krönig und Paul die Wirkung chemischer Desinfektionsmittel nach sorgfältigster Ausarbeitung einer neuen, die modernen chemisch-physikalischen Forschungsergebnisse berücksichtigenden Methodik studiert und Anforderungen aufgestellt, welche bei unseren Untersuchungen fast all-gemein Anerkennung fanden. Diese Anforderungen beziehen sich auf die nach bestimmtem Prinzip herzustellende Konzentration der Lösungen, auf gleichmäßige Herstellung der zu den Versuchen dienen-den, gleich widerstandsfähigen Kulturen, auf die gleiche Zugänglich-keit der Kulturen für das Desinfiziens, auf vollständige Entfernung des Desinfiziens vor Einbringung der Testobjekte in die Nachkulturen, auf genaue Einhaltung der Temperatur und Dauer der Einwirkung des Desinfiziens, auf Einhaltung optimaler Züchtungsbedingungen. Die Keime wurden bei den Versuchen von Krönig und Paul nicht mehr an Seidenfäden, sondern an sorgfältigst gereinigten Granaten angetrocknet; statt dieser werden neuerdings Quarzkörner empfohlen. Die Verfeinerung der Technik und Methodik der Prüfung chemischer Desinfektionsmittel hat auf die Ergebnisse der Untersuchungen einen erheblichen Einfluß ausgeübt, wie aus den beiden Tabellen Gras-bergers entnommen werden kann.

Milzbrandsporen werden durch Sublimat abgetötet:

	nach:	in Lösungen von:
1881 Koch		1 : 1000 in wenigen Min.
1886 Woronzoff, Winogradoff und Kolessnikoff (ref. C. f. B. 1887, Bd. I, S. 641).		1 : 1000 in 15 Minuten.
1889 Geppert		1 : 1000 in 7 Stunden. (1 : 100) (in 12 Minuten.)
1890 Nocht		1 : 1000 in 4 Stunden.
1890 v. Behring		1 : 1000 in 10 Stunden.
1891 Geppert		1 : 1000 in 70 Stunden.
1897 Krönig und Paul		(16,5 : 1000) (in 7—12 Minuten).
1908 Ottolenghi		54 : 1000 in 24 Minuten.

Die Wirkung des Sublimats gegen vegetative Formen des Bacillus Anthracis beurteilen die verschiedenen Forscher folgendermaßen:

	in Lösungen von:
1881 Koch	1 : 1000 sofort.
1897 Krönig und Paul	4,2 : 1000 in 3 Minuten (Staphylokokken).
1903 Schumburg	1 : 1000 in 45 Minuten (Staphylokokken).
1903 Ballner	2 : 1000 in 15 Minuten (Staphylokokken).
1905 Speck (Zeitschr. f. Hyg., 1905, Bd. L, S. 502)	1 : 1000 in 70 Minuten (Staphylokokken).
1908 Chick und Martin	50 : 1000 in 15 Minuten (Staphylokokken).
1909 Ottolenghi	5,4 : 1000 in 7 Stunden (Staphylokokken).
1911 Ottolenghi	27,1 : 1000 in 3 Stunden (Staphylokokken).
	1,36 : 1000 in 9 Stunden (Staphylokokken).
	0,136 : 1000 in 24 Stunden (Staphylokokken).

Zu erwähnen ist hier auch noch, daß durch die sorgfältigere Untersuchungstechnik der bedeutende Einfluß erwiesen wurde, welchen

namentlich eiweißhaltige Substanzen ausüben, die in Suspensionsflüssigkeiten neben den Mikroorganismen und Desinfizienten enthalten sind. So wurde schon von Behring die Abnahme der desinfizierenden Wirkung von Sublimatlösungen in Gegenwart von Serum, Blut, Eiter erwiesen und mit Ausfällen von unlöslichem Quecksilberalbuminat erklärt, während später Paul und Krönig die Vermutung aussprachen, die dann auch von anderen Forschern als richtig gezeigt wurde, daß die Verminderung der desinfizierenden Wirkung von Metallsalzen in Bouillon, Gelatine, Körperflüssigkeiten im Gegensatz zu rein wässrigen Lösungen auf eine Verminderung der Konzentration der Metallionen zurückzuführen sei. Wie hochgradig dieser Einfluß sein kann, sei durch eine Versuchsreihe von Glück und Martin belegt, welche einer 0,50/100igen Sublimatlösung verschiedene Mengen von Serum zusetzten und hierbei folgende Abtötungszeiten fanden:

0%	Serum	7,2	Minuten
5%	„	10	„
10%	„	14,2	„
20%	„	39	„
30%	„	62	„

Da die späteren Untersuchungen gezeigt haben, daß die vegetativen Formen und die Sporen derselben Mikroorganismen in ihrer Widerstandsfähigkeit sehr ungleich sein können, ist es wichtig, den Grad der Widerstandsfähigkeit festzustellen; für die Resistenz der Sporen gegen gesättigten Dampf ist von Ohlmüller der in Fig. 9 abgebildete Apparat angegeben worden. —

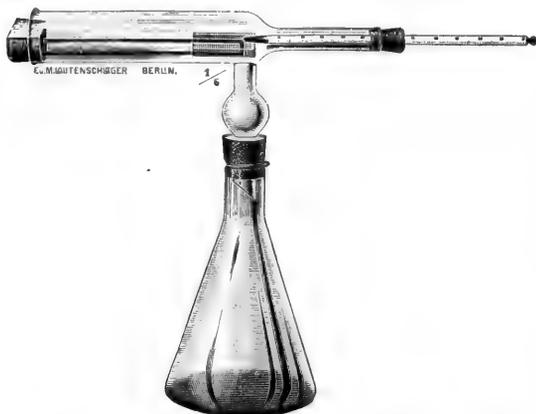


Fig. 9. Ohlmüllers Apparat zur Prüfung der Widerstandsfähigkeit von Sporen.



Fig. 10. Maximalthermometer.



Fig. 11. Läutethermometer.

Bei Prüfung des physikalischen oder chemischen Desinfektionsverfahrens wird entweder so verfahren, daß in Anlehnung an die oben besprochene Methodik Bakterienkulturen ausgesetzt werden, oder aber untersucht wird, ob speziell bei physikalischen Desinfektionsverfahren die physikalischen Bedingungen erfüllt sind, von denen der Erfolg der Desinfektion abhängig ist. Die Prüfung von Dampfdesinfektionsapparaten wird festzustellen haben, wieviel Zeit vergeht bis

1. das Wasser im Kessel zu kochen beginnt (Anheizungsdauer);
2. die Luft der Desinfektionskammer verdrängt, d. h. die in der Umgebung der Objekte befindliche Luft ausgetrieben ist (Füllungsdauer);
3. in die eingelegten Objekte der Dampf eingedrungen und die erforderliche Temperatur erreicht ist (Eindringungsdauer);
4. die in den Objekten enthaltenen Mikroorganismen abgetötet sind (Desinfektionsdauer).

Punkt 1. fällt bei Apparaten, die an Dampfleitungen größerer Betriebe angeschlossen sind, ganz fort; anderenfalls ist die Zeit von der Außentemperatur, der Größe des Kessels, der Rostfläche und dem Heizmaterial abhängig; 2. und 3. von den jeweils gegebenen Bedingungen; 4. kann selbst bei sehr widerstandsfähigen Sporen höchstens 15 Minuten betragen, bei gespanntem Dampf noch kürzere Zeit.

Zur Kontrolle, ob in dem Desinfektionsraum, bzw. ob an bestimmten Punkten desselben die gewünschte Temperatur vorhanden war, dienen Maximalthermometer (Fig. 10) oder Läute-(Kontakt-)thermometer (Fig. 11), welche bei einer bestimmten Temperatur in elektrisches Läutewerk ertönen lassen, sie sind zum Teil so eingerichtet, daß durch Schmelzen einer Metallegierung ein Kontakt hervorgerufen wird (Legierungskontaktthermometer).

Von Sticher wurden kleine Röhren eingeführt (Fig. 12), welche eine Substanz mit konstantem Schmelzpunkt haben und so konstruiert sind, daß ein Schmelzen der Substanz (Phenantren 98°, Brenzkatechin 114°, Resorzin 110°) im vertikal stehenden Röhren während der Desinfektion beweist, daß dort, wo das Röhren lag, die betreffende Temperatur mindestens 10 Minuten herrschte.

Ob der Dampf gesättigt, nicht überhitzt ist, zeigen bei Abwesenheit von Luft Vergleiche der Temperatur mit dem Druck (s. S. 273). Ob er luftfrei ist, erkennt man dadurch, daß man den Dampf in Wasser ausströmen läßt; er wird vollkommen kondensiert, wenn er luftfrei ist, andererseits Luftblasen sichtbar aufsteigen lassen, wenn er noch lufthaltig ist.



Fig. 12.
Stichersches
Röhren.



nach }
der
Sterilisation
vor }

Fig. 13.

Nicht absolut verlässlich ist ein von Mikulicz angegebenes, gewöhnlich nur für Verbandstoffe benutztes Verfahren, bei welchem

Jodkleisterstreifen den im Dampf zu sterilisierenden Objekten beigelegt werden; die Streifen werden im Dampf von 106—107° nach 10 Minuten durch Freiwerden von Jod entfärbt (Fig. 13).

IV. Die Durchführung der Desinfektionsmaßregeln

kann nicht Sache der Willkür des Einzelnen sein; sie ist als ein wichtiger Teil der zur öffentlichen Gesundheitspflege gehörenden Bekämpfung der Infektionskrankheiten in Kulturstaaten durch Gesetze und Verordnungen geregelt. Die bis in das kleinste Detail ausgearbeiteten Bestimmungen im Deutschen Reiche stützen sich auf das Reichsgesetz vom 30. Juni 1900, betreffend die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten. Dieses Gesetz schreibt in § 19 vor, daß für Gegenstände und Räume, von denen anzunehmen ist, daß sie mit einem Krankheitsstoffe behaftet sind, die Desinfektion angeordnet werden kann. Für Reisegepäck und Handelswaren ist bei Aussatz, Cholera und Gelbfieber die Anordnung der Desinfektion nur dann zulässig, wenn die Annahme, daß die Gegenstände mit dem Krankheitsstoffe behaftet sind, durch besondere Umstände begründet ist. Ist die Desinfektion nicht ausführbar oder im Verhältnis zum Wert des Gegenstandes zu kostspielig, so kann die Vernichtung angeordnet werden. Der Ersatz der Kosten für Beschädigung durch amtlich angeordnete und überwachte Desinfektionen ist vorgesehen.

Eingehendere Bestimmungen über Desinfektion auf Grund des Reichsgesetzes sind in Anweisungen des Bundesrats enthalten.

Das preußische Gesetz, betreffend die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten, spezifiziert auch die Desinfektionsbestimmungen genauer, wie dann auch von den anderen Bundesstaaten analoge Verordnungen herausgegeben wurden.

Die im folgenden wiedergegebenen Bestimmungen (Desinfektionsordnung) sind größtenteils wörtlich den geltenden Verordnungen entnommen, welche neben den Desinfektionsmitteln die Ausführung der Desinfektion behandeln. Hierbei sei nachdrücklich betont, daß die Desinfektion, also die Vernichtung übertragbarer Infektionsstoffe, nicht etwa erst nach überstandener Erkrankung durchgeführt werden soll, sondern schon während der Krankheit. Wo vom Kranken infektiöse Stoffe in die Umgebung übergehen können, muß die Desinfektion schon während der Erkrankung einsetzen*). Dies gilt hauptsächlich von den verschiedenen Arten der Ausscheidungen des Kranken (Auswurf, Schleim, Gurgelwasser), Erbrochenem, Stuhlgang, Harn, Blut, Wund- und Geschwürsekreten, Hautabgängen, ferner von Verbandstoffen, Schmutzwässern, Badewässern, Wasch-, Spuck-, Nacht-

*) Wegen der Wichtigkeit der Desinfektion am Krankenbett ist auch ihre Überwachung namentlich dort notwendig, wo infektiöse Kranke in privater Pflege bleiben.

Die Stadt Breslau hat deshalb Desinfektionsschwestern eingeführt, deren Aufgabe es ist, die Desinfektionsmaßregeln bei infektiösen Kranken in häuslicher Pflege zu kontrollieren. Von Karl Prausnitz ist eine Tasche angegeben, welche alle die Geräte enthält, die die Schwestern bei ihrer Tätigkeit benötigen.

Seit vielen Jahren werden in Hamburg bei Behandlung von Typhuskranken im Hause die zur Desinfektion am Krankenbette nötigen Geräte und Desinfektionsmittel von der Desinfektionsanstalt geliefert.

geschirren usw., Eß- und Trinkgeräten, Spielsachen, Büchern, Bett- und Leibwäsche, Kleidungsstücken usw.

Andererseits ist zu berücksichtigen, daß die sogenannte Schlußdesinfektion nach Gesundung des Patienten dann ihren Zweck nicht erreichen wird, wenn der Kranke zwar geheilt ist, die Erreger der Erkrankung aber noch mit sich herumträgt und zeitweise oder regelmäßig ausscheidet. Mit der Schlußdesinfektion die desinfektorische Tätigkeit abzuschließen ist selbstverständlich bei Dauer ausscheidern unrichtig. Bei Anordnung der Desinfektionsmaßregeln ist auf diese Verhältnisse Rücksicht zu nehmen.

Desinfektionsordnung.

1. Ausscheidungen des Kranken:

- a) Lungen- und Kehlkopfauswurf, Rachenschleim und Gurgelwasser werden in Speigefäßen aufgefangen, welche bis zur Hälfte gefüllt werden:
 - a) entweder mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung; in diesem Falle dürfen die Gemische erst nach mindestens zweistündigem Stehen in den Abort geschüttet werden;
 - β) oder mit Wasser, welchem Soda zugesetzt werden kann; in diesem Falle müssen die Gefäße dann mit Inhalt ausgekocht oder in geeigneten Desinfektionsapparaten mit strömendem Wasserdampf behandelt werden; auch läßt sich der Auswurf in brennbarem Material (z. B. Sägemehl, Holzwohle) auffangen und mit diesem verbrennen;
- b) Erbrochenes, Stuhlgang und Harn werden in Nachtgeschirren, Steckbecken u. dgl. aufgefangen, welche alsdann sofort mit der gleichen Menge von Kalkmilch, verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung aufzufüllen sind. Die Gemische dürfen erst nach mindestens zweistündigem Stehen in den Abort geschüttet werden.

Da zahlreiche Untersuchungen bewiesen haben, daß mit dieser Methode eine sichere Desinfektion größerer Kotstücke nicht erreicht wird, wurde von M. Kaiser das folgende leicht ausführbare, sichere und billige Verfahren der Stuhl- und Harn-Desinfektion am Krankenbett ausgearbeitet.

Ausprobieren, welche Wassermengen notwendig sind, um in dem Geschirr den Kot mit Wasser zu bedecken; gewöhnlich ist dies 1 l. Der Stuhl wird mit kirsch- bis walnußgroßen Stücken gebrannten Kalkes in der Menge von ein Viertel des Volumens des Stuhls und Harns plus 1 l Wasser überschichtet und hierauf 1 l 50—70° warmen Wassers hinzugesetzt. Das Geschirr wird mit einigen Lagen Zeitungspapier und einem durch einen Stein beschwerten Brett zugedeckt 2 Stunden stehen gelassen; in dieser Zeit werden alle pathogenen Keime durch die eingetretene Erhitzung vernichtet.

- c) Blut, blutige, eiterige und wässrige Wund- und Geschwürsausscheidungen, Nasenschleim sowie die bei Sterbenden aus Mund und Nase hervorquellende schaumige Flüssigkeit sind in Wattebäuschen, Leinen- oder Mulläppchen u. dgl. aufzufangen, welche sofort verbrannt oder, wenn dies nicht angängig ist, in Gefäße gelegt werden, welche mit verdünntem Kresol-

- wasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung gefüllt sind. Sie müssen von der Flüssigkeit bedeckt sein und dürfen erst nach 2 Stunden beseitigt werden;
- d) Hautabgänge, (Schorfe, Schuppen u. dgl.) sind zu verbrennen oder, wenn dies nicht angängig ist, in der unter c bezeichneten Weise zu desinfizieren.
2. Verbandgegenstände, Unterlagen von Wöchnerinnen u. dgl. sind nach Ziffer 1c zu behandeln.
 3. Schmutzwässer sind mit Chlorkalkmilch oder Kalkmilch zu desinfizieren; von der Chlorkalkmilch ist so viel hinzuzusetzen, daß das Gemisch stark nach Chlor riecht, von der Kalkmilch so viel, daß das Gemisch kräftig rotgefärbtes Lackmuspapier deutlich und dauernd blau färbt; in allen Fällen darf die Flüssigkeit erst 2 Stunden nach Zusatz des Desinfektionsmittels beseitigt werden.
 4. Badewässer von Kranken sind wie Schmutzwässer zu behandeln. Mit Rücksicht auf Ventile und Abflußröhren empfiehlt es sich hier, eine durch Absetzen oder Abseihen geklärte Chlorkalkmilch zu verwenden.
 5. Waschbecken, Spuckgefäße, Nachtgeschirre, Steckbecken, Badewannen u. dgl. sind nach Desinfektion des Inhalts (Ziffer 1, 3 und 4) gründlich mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung auszuschauern und dann mit Wasser auszuspülen.
 6. Eß- und Trinkgeschirre, Tee- und Eßlöffel u. dgl. sind 15 Minuten lang in Wasser, dem Soda zugesetzt werden kann, auszukochen und dann gründlich zu spülen. Messer, Gabeln und sonstige Geräte, welche das Auskochen nicht vertragen, sind eine Stunde lang in 1%ige Formaldehydlösung zu legen und dann gründlich trocken zu reiben.
 7. Leicht brennbare Spielsachen von geringem Wert sind zu verbrennen, andere Spielsachen von Holz oder Metall sind gründlich mit Lappen abzureiben, welche mit 1%iger Formaldehydlösung befeuchtet sind, und dann zu trocknen.
 8. Bücher (auch Akten, Bilderbogen u. dgl.) sind, soweit sie nicht verbrannt werden, mit Wasserdampf, trockener Hitze oder Formaldehyd zu desinfizieren.
 9. Bett- und Leibwäsche, zur Reinigung der Kranken benützte Tücher, waschbare Kleidungsstücke u. dgl. sind in Gefäße mit verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung zu legen. Sie müssen von dieser Flüssigkeit vollständig bedeckt sein und dürfen erst nach 2 Stunden weiter gereinigt werden. Das dabei ablaufende Wasser kann als unverdächtig behandelt werden.
 10. Kleidungsstücke, die nicht gewaschen werden können, Federbetten, wollene Decken, Matratzen ohne Holzrahmen, Bettvorleger, Gardinen, Teppiche, Tischdecken u. dgl. sind in Dampfapparaten oder mit Formaldehyd zu desinfizieren. Das gleiche gilt von Strohsäcken, soweit sie nicht verbrannt werden.

Zu diesem Absatz ist vom preußischen Ministerium (22. März 1912) der folgende Zusatz gemacht worden: „Bei Tuberkulose hat die Desinfektion dieser Gegenstände ausschließlich im Dampfapparat zu

erfolgen.“ Da dieser Zusatz zu Mißverständnissen führte, wurde in einem späteren Erlaß (14. Febr. 1913) angeordnet, „daß bei der Raumdesinfektion in den Wohnungen Tuberkulöser die Ortspolizeibehörde unter Berücksichtigung des Einzelfalles und gegebenenfalls unter Zuziehung des beamteten Arztes darüber zu entscheiden hat, ob neben der stets anzuwendenden mechanischen Desinfektion auch die Formaldehydverdampfung auszuführen sei“. Während also jetzt in Preußen die Durchführung der Formaldehyddesinfektion bei Tuberkulose von der Entscheidung der Ortsbehörde abhängig gemacht wird, ist sie in Württemberg (27. Febr. 1910) obligatorisch, während in Baden (9. Mai 1911) von ihr ganz abzusehen ist.

11. Die nach den Desinfektionsanstalten oder -apparaten zu befördernden Gegenstände sind in Tücher, welche mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung angefeuchtet sind, einzuschlagen und tunlichst nur in gutschließenden, innen mit Blech ausgeschlagenen Kästen oder Wagen zu befördern. Ein Ausklopfen der zur Desinfektion bestimmten Gegenstände hat zu unterbleiben.

Wer solche Gegenstände vor der Desinfektion angefaßt hat, soll seine Hände in der unter Ziffer 14 angegebenen Weise desinfizieren.

12. Gegenstände aus Leder oder Gummi (Stiefel, Gummischuhe u. dgl.) werden sorgfältig und wiederholt mit Lappen abgerieben, welche mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung befeuchtet sind. Gegenstand dieser Art dürfen nicht mit Dampf desinfiziert werden.

Pelzwerk wird auf der Haarseite mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung, Sublimatlösung oder 1%iger Formaldehydlösung durchfeuchtet, feucht gebürstet, zum Trocknen hingehängt und womöglich gesontt. Pelzwerk darf nicht mit Dampf desinfiziert werden.

14. Hände und sonstige Körperteile müssen jedesmal, wenn sie mit infizierten Gegenständen (Ausscheidungen der Kranken, beschmutzter Wäsche usw.) in Berührung gekommen sind, mit Sublimatlösung, verdünntem Karbolwasser oder Karbolsäurelösung gründlich abgebürstet und nach etwa 5 Minuten mit warmem Wasser und Seife gewaschen werden. Zu diesem Zweck muß in dem Krankenzimmer stets eine Schale mit Desinfektionsflüssigkeit bereit stehen.
15. Haar-, Nagel-, Kleiderbürsten werden 2 Stunden lang in 1%ige Formaldehydlösung gelegt und dann ausgewaschen und getrocknet.
16. Ist der Fußboden des Krankenzimmers, die Bettstelle, der Nachttisch oder die Wand in der Nähe des Bettes mit Ausscheidungen des Kranken beschmutzt worden, so ist die betreffende Stelle sofort mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung gründlich abzuwaschen; im übrigen ist der Fußboden täglich mindestens einmal feucht aufzuwischen geeignetenfalls mit verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung.
17. Kehricht ist zu verbrennen; ist dies ausnahmsweise nicht möglich, so ist er reichlich mit verdünntem Kresolwasser, Karbol-

säurelösung oder Sublimatlösung zu durchtränken und erst nach zweistündigem Stehen zu beseitigen.

18. Gegenstände von geringem Werte (Strohsäcke mit Inhalt, gebrauchte Lappen, einschließlich der bei der Desinfektion verwendeten, abgetragene Kleidungsstücke, Lumpen u. dgl.) sind zu verbrennen.
19. Leichen von Personen, die an ansteckenden Krankheiten gestorben sind, sind in Tücher zu hüllen, welche mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung getränkt sind, und alsdann in dichte Särge zu legen, welche am Boden mit einer reichlichen Schicht Sägemehl, Torfmull oder anderen aufsaugenden Stoffen bedeckt sind.
20. Zur Desinfektion infizierter oder der Infektion verdächtiger Räume, namentlich solcher, in denen Kranke sich aufgehalten oder Leichen gestanden haben, sind zunächst die Lagerstellen, Gerätschaften u. dgl., ferner die Wände mindestens bis zu 2 m Höhe, die Türen, die Fenster und der Fußboden mittels Lappen, die mit verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung getränkt sind, gründlich abzuwaschen oder auf andere Weise damit ausreichend zu befeuchten; dabei ist besonders darauf zu achten, daß die Lösungen in alle Spalten, Risse und Fugen eindringen.

Die Lagerstellen von Kranken oder von Verstorbenen und die in der Umgebung auf mindestens 2 m Entfernung befindlichen Gerätschaften, Wand- und Fußbodenflächen sind bei dieser Desinfektion besonders zu berücksichtigen.

Alsdann sind die Räumlichkeiten mit einer ausreichenden Menge heißen Seifenwassers (300 g Kaliseife in etwa 10 l Wasser) oder heißer Sodalaug (200 g Soda auf 10 l Wasser) zu spülen und gründlich zu lüften. Getünchte Wände sind mit einem frischen Kalkanstrich zu versehen, Fußböden aus Lehmschlag u. dgl. reichlich mit Kalkmilch zu bestreichen.

21. Zur Desinfektion geschlossener oder allseitig gut abschließender Räume empfiehlt sich auch die Anwendung des Formaldehyds; sie eignet sich zur Vernichtung von Krankheitskeimen, die an freiliegenden Flächen oberflächlich oder nur in geringer Tiefe haften. Vor Beginn der Desinfektion sind alle Undichtigkeiten der Fenster, Türen, Ventilationsöffnungen u. dgl. sorgfältig zu verkleben oder zu verkitten. Es ist überhaupt die größte Sorgfalt auf die Dichtung des Raumes zu verwenden, da hiervon der Erfolg der Desinfektion wesentlich abhängt. Auch ist durch eine geeignete Aufstellung, Ausbreitung oder sonstige Anordnung der in dem Raume befindlichen Gegenstände dafür zu sorgen, daß der Formaldehyd ihre Oberflächen in möglichst großer Ausdehnung trifft (s. Fig. 24). Im Winter ist ein vorheriges Anheizen des Raumes erforderlich, da niedere Temperaturen die gleichmäßige Verteilung des Formaldehyds im Raume beeinträchtigen.

Zum Desinfizieren von Räumen, welche nicht dicht abzuschließen sind, wie Ställe, Baracken, Holzschuppen, Dachräumen u. dgl., ferner von Fußböden, Wänden, größeren Gegenständen eignen sich verschiedene Arten von Desinfektionsspritzen mit Dampf- oder Handbetrieb, welche entweder fahrbar sind oder getragen werden müssen. Es eignen sich dazu

auch kleine Feuerlöschspritzen und Weinbergspritzen. Sie werden mit Kalkmilch oder mit einer anderen Desinfektionslösung beschickt, und ermöglichen es, diese gleichmäßig auf die zu desinfizierenden Flächen zu verteilen.

Besteht eine besonders hohe Infektionsgefahr, so empfiehlt es sich, zunächst die Desinfektion mittels Formaldehyds auszuführen, ohne den Raum vorher zu betreten. Da in diesem Fall der Raum vorher nicht völlig abgedichtet werden kann, ist Formaldehyd in wenigstens der vierfachen Menge als sie für die Desinfektion nach geschehener Abdichtung angegeben ist, einzuleiten (Vorderinfektion).

Für je 1 cbm Luftraum müssen mindestens 5 g Formaldehyd oder 15 ccm Formaldehydlösung (Formaldehydum solutum des A.-B. f. d. D. R.) und gleichzeitig etwa 30 ccm Wasser verdampft werden. Die Öffnung der desinfizierten Räume darf frühestens nach 4 Stunden, soll aber womöglich später und in besonderen Fällen (überfüllte Räume) erst nach 7 Stunden geschehen. Der überschüssige Formaldehyd ist vor dem Betreten des Raumes durch Einleiten von Ammoniakgas zu beseitigen.

Die Desinfektion mittels Formaldehyds soll tunlichst nur von geprüften Desinfektoren nach besonderen Anweisungen und mittels bewährter Verfahren ausgeführt werden.

Nach der Desinfektion mittels Formaldehyds können die Wände, die Zimmerdecke und die freien Oberflächen der Gerätschaften als desinfiziert gelten. Augenscheinlich mit Ausscheidungen des Kranken beschmutzte Stellen des Fußbodens, der Wände usw. sind jedoch gemäß den Vorschriften unter Ziffer 20 noch besonders zu desinfizieren.

Die Erfahrung, daß selbst bei sehr gewissenhaftem Personal die Ausführung der Schlußdesinfektion, ganz abgesehen von dem großen Zeitaufwand und den dadurch bedingten Kosten, in ihrem Erfolg unsicher ist, wenn sie durch Abwischen der einzelnen Gegenstände ausgeführt werden soll, hat den Wunsch nach einem Desinfektionsmodus, bei welchem ein Gas als Desinfiziens benutzt wird, immer mehr hervortreten lassen. Das früher benutzte Chlor hat sich nicht bewährt, weil es in genügender Konzentration manche Objekte in ihrer Farbe und Festigkeit schädigt, Auch schweflige Säure schädigt empfindliche Objekte, wird freilich in den „Claytonapparaten“ zur Desinfektion der großen Schiffsladeräume mit Erfolg benutzt, wenn empfindliche Waren nicht vorhanden sind. Fast alle Anforderungen einer Raumdesinfektion erfüllt die Desinfektion mit Formaldehyd, nachdem durch Rubner, Flüge u. a. die theoretischen Grundlagen geschaffen und besonders durch Flüge das Verfahren praktisch durchgearbeitet wurde. Hierbei ist wesentlich, daß neben Formaldehyd auch Wasserdampf entwickelt wird, weil die Desinfektionswirkung in trockener Luft erheblich schlechter ist als in feuchter. Für die Desinfektion mit HCOH sind eine große Anzahl von Verfahren angegeben worden. Fig. 14 zeigt den nur noch wenig benutzten Apparat von Schering, bei welchem die von Aronson angegebenen Formalin-(Paraform-)Pastillen von je 1 g COH_2 -Gehalt vergast und gleichzeitig Wasser verdampft wird. Fig. 15 zeigt den in Deutschland

zumeist benutzten Apparat von Flügge, bei welchem der Formaldehyd durch Verdampfen von Formalin zugleich mit Wasserdampf in die Raumluft übergeführt wird. Fig. 16 zeigt den von Proskauer-Elsner eingeführten Verdampfungsapparat Berolina. Einer der Apparate, durch welchen der Formaldehyd mittels Versprayung zugleich mit Wasserdampf in die Zimmerluft gebracht wird, ist der in Fig. 17 abgebildete, in Österreich viel verwendete Prausnitzsche Apparat. Weitere Sprayapparate wurden von Czaplewski (Fig. 18) und Lingner eingeführt. Die Fig. 19 und 20 zeigen Vorrichtungen zum Einleiten von Ammoniak nach beendeter Desinfektion; HCOH ,

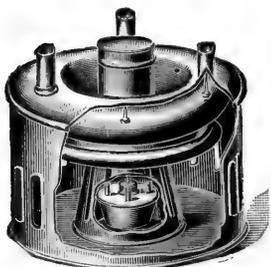


Fig. 14. Scherings kombinierter „Aeskulap“.



Fig. 15. Flügge-scher Apparat.

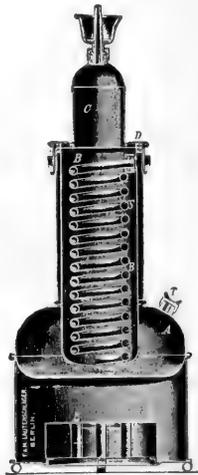


Fig. 16. Apparat „Berolina“ von Proskauer-Elsner.

dessen Geruch in den desinfizierten Räumen sich trotz ausgiebiger Lüftung noch lange störend bemerkbar macht, bildet mit NH_3 das

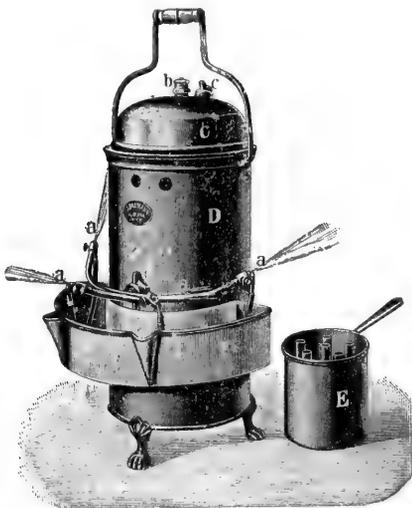


Fig. 17. Prausnitzscher Apparat.

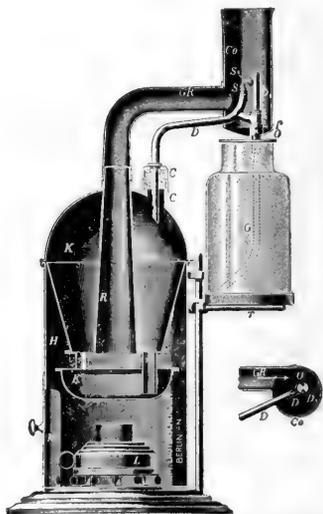


Fig. 18. Apparat von Czaplewski. („Colonia“).

geruchlose Hexamethylentetramin, wodurch eine sofortige Benutzung des desinfizierten Zimmers nach Entfernung des überschüssigen Ammoniaks durch kurzes Lüften ermöglicht wird. Ammoniak kann

durch Verdampfen von Liquor Ammonii caustici oder ohne Apparate durch Vermischen von gebranntem Kalk mit Ammoniumchlorid oder Ammoniumsulfat und Zusatz von Wasser entwickelt werden.

Eine besondere Art der Formaldehyddesinfektion ist die Kasten-desinfektion, bei welcher in einem dicht abzuschließenden Kasten Formaldehyd entwickelt wird. Dieser Desinfektionsmodus wird zum Teil in Desinfektionsanstalten für Objekte gebraucht, welche die Dampfdesinfektion nicht vertragen (zuerst von Petruschky angegeben). Sie ist weiterhin von Prausnitz den praktischen Ärzten zur einfachen und bequemen Desinfektion ihrer Kleider nach Besuchen von Infektionskranken empfohlen worden und ist in jeder Familie leicht verwendbar, wo ein oder einige Mitglieder, an Infektionskrankheiten leidend, von einzelnen Personen gepflegt werden müssen, die von den übrigen Familienmitgliedern nicht zu trennen sind. Die Fig. 21 zeigt eine solche ohne weiteres verständliche Einrichtung.

Es können übrigens auch gewöhnliche Dampfdesinfektionsapparate zur „Kastendesinfektion“ mit Formaldehyd Verwendung finden.

Seit einem Jahrzehnt besteht das Bestreben, die Formalin-Raumdesinfektion ohne Apparate durchzuführen, wie sie im Vorstehenden an einigen verbreiteten Typen gezeigt wurde. Hierzu gab der Wunsch Veranlassung, die Formalindesinfektion zu vereinfachen und durch



Fig. 19. Ammoniakapparat.



Fig. 20.
Ammoniakauffanggefäß.

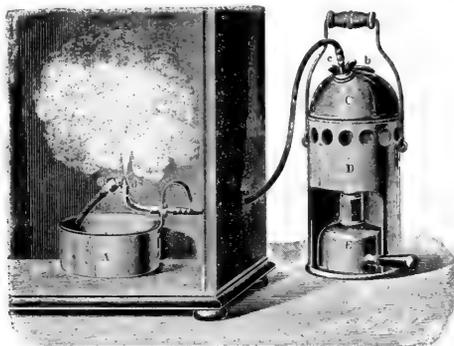


Fig. 21.
Kastendesinfektion nach Prausnitz.

Personen ausführen zu lassen, welche mit den Apparaten nicht vertraut sind. Während jede Vereinfachung und Verbilligung der Desinfektionsverfahren begrüßt werden muß, kann es nicht für richtig bezeichnet werden, daß die Desinfektion mit Apparaten derart kompliziert ist, daß sie einem Desinfektor Schwierigkeiten bereiten kann. Als Desinfektoren sollen nur gut geschulte intelli-

gente Personen benutzt werden, welche viel mehr Geschick und Übersicht besitzen müssen, als zur Inbetriebsetzung eines Formalinapparates notwendig ist. Andererseits muß zugegeben werden, daß genug Fälle und Verhältnisse vorkommen, wo eine apparatlose Desinfektion mit COH_2 angezeit sein kann. Als solche sind in Gebrauch:



Fig. 22. Desinfektorenausrüstung nach Flügge-Gruber.

Ewirkung von Kaliumpermanganat auf Formalin beruht, wobei Formaldehydwasserdämpfe frei werden. Das Verfahren ist von Doerr und Raubitschek nachgeprüft und verbessert worden; sie schlagen pro Kubikmeter Raum je 20 g Formalin, Wasser und Permanganat vor.

Mehrere Forscher haben Verfahren empfohlen, bei welchen statt Formalin Paraform genommen wird (Kalähne und Strunk, Lockemann und Croner u. a.). Hierauf beruhen die Präparate Paragan (Schering) und Parautan (Bayer).

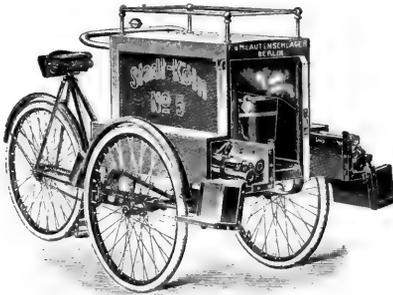


Fig. 23. Desinfektorenausrüstung nach Czaplewsky.

währt; daß der Transport und die Verwendung von Schwefelsäure gelegentlich Schädigungen zur Folge haben wird, kann nicht ausgeschlossen werden.

Welches Verfahren auch immer zur Formalindesinfektion ausgewählt wird, der Desinfektor soll auf dasselbe gut eingeübt sein und es muß weiterhin der ganze Betrieb so vorbereitet sein, daß der

Autan (Eichengrün), aus Paraform und Barymsuperoxyd bestehend. Wird das Barymsuperoxyd mit Wasser übergossen, so entsteht infolge der stürmisch ablaufenden Reaktion so viel Wärme, daß Formaldehyd aus dem Paraform entwickelt wird.

Von Evans und Russel wurde ein Verfahren angegeben, das auf der

Wirkung von Kaliumpermanganat auf Formalin beruht, wobei Formaldehydwasserdämpfe frei werden. Das Verfahren ist von Doerr und Raubitschek nachgeprüft und verbessert worden; sie schlagen pro Kubikmeter Raum je 20 g Formalin, Wasser und Permanganat vor.

Mehrere Forscher haben Verfahren empfohlen, bei welchen statt Formalin Paraform genommen wird (Kalähne und Strunk, Lockemann und Croner u. a.). Hierauf beruhen die Präparate Paragan (Schering) und Parautan (Bayer).

Von Hammerl wurde ein Verfahren ausgearbeitet, bei welchem gebrannter Kalk mit verdünnter Schwefelsäure überschüttet wird; die hierbei entstehende Reaktionswärme dient zur Verdampfung des hinzugegossenen Formalins. Die Methode ist sehr billig und hat sich in Graz be-

Desinfektor alles zur Schlußdesinfektion nötige bequem verpackt zu dem zu desinfizierenden Wohnraum mitnehmen und vor dem Betreten desselben vorbereiten kann. Von verschiedenen Autoren sind die für eine Raum-Schlußdesinfektion nötigen Apparate und Geräte in bequemer Verpackung zusammengestellt worden. Fig. 22 zeigt eine solche Zusammenstellung von Flügge und Gruber (Deutsche Desinfektionszentrale), Fig. 23 eine solche auf einem Dreirad verpackte von Czaplewsky (Lautenschläger).

Der besseren Übersicht wegen stellen wir nun noch die Hauptphasen einer Wohnungs-Formalindesinfektion zusammen.

1. Anlegen der Arbeitsanzüge und Vorbereitung der desinfizierenden Lösungen (Sublimat, Kreselseifenlösung) vor Betreten des Krankenzimmers.
2. Einlegen von infizierten Bettbezügen, schmutziger Wäsche und waschbaren Gegenständen in eine desinfizierende Lösung (1⁰/₁₀₀ Sublimat und etwas Kochsalz, oder Kreselseifenlösung).



Fig. 24. Zur Formaldehyddesinfektion vorbereiteter Raum. (Nach Friedberger, Wandtafeln für Desinfektorenschulen.)

3. Einpacken von Matratzen usw. in mit Desinfektionslösung getränkte Tücher, behufs späteren Transportes in die Desinfektionsanstalt.
4. Reinigung eventueller stark beschmutzter Stellen des Fußbodens, Bettgestells usw.
5. Abrücken der Möbel von den Wänden, Öffnen von Schränken und Schüben; freies Aufhängen von Tüchern auf Schnüren oder Gestellen, von Kleidern auf Bügeln (s. Fig. 24).
6. Verkleben der Fugen, Ventilationsöffnungen, Ofentüren usw. mit Lehm oder Papierstreifen.
7. Herrichtung des Formaldehydapparates und Ansetzen des Ammoniak auffanggefäßes an die Tür.
8. Ablegen und Aufhängen der Kleider und gründliches Waschen der Desinfektoren (Hände, Gesicht, Bart mit Sublimatlösung).
9. Ingangsetzen des Formalinapparates, Verlassen des Zimmers und Verkleben der Ausgangstür.
10. Einleitung des Ammoniaks 7–8 Stunden nach beendeter Formolentwicklung
11. Öffnen der Türen und Fenster (½ Stunde nach beendeter Ammoniak einleitung). Reinigung des nun desinfizierten und sofort beziehbaren Raumes.

Die Erfolge der Raumdésinfektion werden nicht ganz einheitlich beurteilt. Es gibt Forscher, welche die Anschauung vertreten,

daß heute in dieser Hinsicht an manchen Orten zu viel geschieht; allgemein wird dieser Standpunkt nicht geteilt.

Jedenfalls ist eine Formaldehyd- und Raumdesinfektion auszuführen bei: Aussatz, Blattern, Diphtherie, Fleckfieber, Pest, Rotz, Scharlach. Ob bei Cholera, Dysenterie, Typhus die Formaldehydesinfektion anzuwenden ist, muß von den in den einzelnen Fällen gegebenen Verhältnissen abhängig gemacht werden. Wo während der Erkrankung, also am Krankenbett eine Verbreitung des Infektionsstoffes vermieden wurde, wird man auf eine Formaldehyd-Raumdesinfektion verzichten können, während sie in anderen Fällen außer der Dampfdesinfektion der Betten, der Kresolseifen- (oder dgl.) -desinfektion der Wäsche und der gründlichen desinfizierenden Reinigung besonders des Fußbodens in der Nähe der Betten angezeigt erscheint.

Überhaupt sollte der Raumdesinfektion in jedem Fall eine gründliche Reinigung des Raumes folgen, die auch den Vorteil hat, die Desinfektion bei der Bevölkerung beliebt zu machen (Dresden).

Die Desinfektion mit Formaldehyd bei Masern und Meningitis epidemica wird zumeist als nicht notwendig angesehen.

22. Holz- und Metallteile von Bettstellen, Nachttischen und anderen Möbeln, sowie ähnliche Gegenstände werden, wenn nicht mit Formalin desinfiziert wurde, sorgfältig und wiederholt mit Lappen abgerieben, die mit verdünntem Karbolwasser oder Karbolsäurelösung befeuchtet sind. Bei Holzteilen ist auch Sublimatlösung verwendbar.
23. Samt-, Plüsch- und ähnliche Möbelbezüge werden, wenn nicht mit Formalin desinfiziert wurde, mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung, 1%iger Formaldehydlösung oder Sublimatlösung durchfeuchtet, feucht gebürstet und mehrere Tage hintereinander gelüftet.
24. Aborte. Die Tür, besonders die Klinke, die Innenwände bis zu 2 m Höhe, die Sitzbretter und der Fußboden sind mittels Lappen, die mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung getränkt sind, gründlich abzuwaschen oder auf andere Weise ausreichend zu befeuchten; in jede Sitzöffnung sind mindestens 2 l verdünntes Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Kalkmilch zu gießen.

Der Inhalt der Abortgruben ist reichlich mit Kalkmilch zu übergießen. Das Ausleeren der Gruben ist während der Dauer der Krankheitsgefahr tunlichst zu vermeiden.

Der Inhalt von Tonnen, Kübeln u. dgl. ist mit etwa der gleichen Menge Kalkmilch zu versetzen und nicht vor Ablauf von 24 Stunden nach Zusatz des Desinfektionsmittels zu entleeren; die Tonnen, Kübel u. dgl. sind nach dem Entleeren innen und außen reichlich mit Kalkmilch zu bestreichen.

Pissoire sind mit verdünntem Kresolwasser oder Karbolsäurelösung zu desinfizieren.

25. Düngerstätten, Rinnsteine und Kanäle sind mit reichlichen Mengen von Chlorkalkmilch oder Kalkmilch zu desinfizieren. Das gleiche gilt von infizierten Stellen auf Höfen, Straßen und Plätzen.
26. Krankenwagen, Krankentragen u. dgl. die Holz- und Metallteile der Decke, der Innen- und Außenwände, Trittbretter, Fenster,

Räder usw., sowie die Lederüberzüge der Sitze und Bänke werden sorgfältig und wiederholt mit Lappen abgerieben, die mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung befeuchtet sind. Bei Metallteilen ist die Verwendung von Sublimatlösung tunlichst zu vermeiden. Kissen und Polster, soweit sie nicht mit Leder überzogen sind, Teppiche, Decken usw. werden mit Wasserdampf oder nach Ziffer 23 desinfiziert. Der Wagenboden wird mit Lappen und Schrubber, welche reichlich mit verdünntem Kresolwasser, Karbolsäurelösung oder Sublimatlösung getränkt sind, aufgeschauert.

Andere Personenfahrzeuge (Droschken, Straßenbahnwagen, Boote usw.) sind in gleicher Weise zu desinfizieren.

27. Die Desinfektion der Eisenbahn-Personen- und Güterwagen erfolgt nach den Grundsätzen der Ziffern 20, 21 und 26, soweit hierüber nicht besondere Vorschriften ergehen.
28. Brunnen. Röhrenbrunnen lassen sich am besten durch Einleiten von strömendem Wasserdampf, unter Umständen auch mit Karbolsäurelösung, Kesselbrunnen durch Eingießen von Kalkmilch oder Chlorkalkmilch und Bestreichen der inneren Wände mit einem dieser Mittel desinfizieren*).

Die Ausführung der Desinfektion bei den verschiedenen Infektionskrankheiten

ist davon abhängig zu machen, wie die Infektionsstoffe vom kranken Organismus ausgeschieden, wie sie abgesondert werden und wie sie verbreitet werden können. Die Desinfektion während der Krankheit am Krankenbett und nach beendeter Erkrankung wird deshalb bei den einzelnen Infektionskrankheiten verschiedenes zu berücksichtigen haben, und zwar:

- bei Unterleibstypus: Stuhl, Harn, auch Auswurf, sowie alle damit verunreinigten Gegenstände, besonders Leib- und Bettwäsche;
- bei übertragbarer Ruhr (Dysenterie): Stuhl und die damit beschmutzten Gegenstände;
- bei Masern: Auswurf, Mund- und Nasenschleim, Hautschuppen, sowie die damit beschmutzten Gegenstände;
- bei Scharlach: Nasen- und Rachenschleim, Hautschuppen, sowie die damit beschmutzten Gegenstände;
- bei Kindbettfieber: Blutige oder wässrige Wund- und Geschwürsausscheidungen, eiteriger Ausfluß, sowie die damit beschmutzten Gegenstände, namentlich die Unterlagen von Wöchnerinnen;
- bei Tuberkulose: Auswurf, Stuhl (bei Darmtuberkulose), Eiter (bei Knochen- und Hauttuberkulose), sowie alle damit beschmutzten Gegenstände, besonders Taschentücher;
- bei Diphtherie: Nasen- und Rachenschleim, sowie alle damit beschmutzten Gegenstände;

*) Die unter Zahl 1—28 angegebenen, mit besonderen Lettern gedruckten Bestimmungen sind der deutschen amtlichen Desinfektionsordnung entnommen. Abweichungen von den Vorschriften unter Ziffer 1—28 sind bei den polizeilich angeordneten und den von öffentlich bestellten Desinfektoren auszuführenden Desinfektionen nur so weit zulässig, als nach dem Gutachten des beamteten Arztes die Wirkung der Desinfektion gesichert ist.

- bei übertragbarer Genickstarre: Mund- und Nasenschleim, Auswurf, sowie alle damit beschmutzten Gegenstände;
- bei Influenza: Auswurf, Mund- und Nasenschleim, sowie alle damit beschmutzten Gegenstände;
- bei Mumps: Speichel und Auswurf, sowie alle damit beschmutzten Gegenstände;
- bei Milzbrand (beim Menschen): Wund- und Geschwürsausscheidungen, Karbunkelsaft bei Hautmilzbrand; Auswurf, Nasenschleim bei Lungenmilzbrand; Stuhlentleerungen und Erbrochenes bei Darmmilzbrand, sowie alle damit beschmutzten Gegenstände;
- bei Rotz (beim Menschen): Rachenschleim, Nasenausfluß, Lungen- und Kehlkopfauswurf, blutige und eiterige Geschwürsausscheidungen und alle damit beschmutzten Gegenstände;
- bei Körnerkrankheit (Granulose, Trachom): Absonderung der Augenbindehaut, Nasenschleim, sowie alle damit beschmutzten Gegenstände.

V. Desinfektionsanstalten.

Die Desinfektion hat, soweit möglich, dort zu erfolgen, wo die Krankheitserreger abgeschieden werden, also in der Umgebung des Kranken während und nach beendeter Erkrankung. Die Gegenstände, welche nicht an Ort und Stelle desinfiziert werden können, sind in eine Desinfektionsanstalt zu bringen, welche als Zentrale des ganzen Desinfektionswesens aufzufassen und einzurichten ist.

Diese Anstalten sind streng in einen unreinen und einen reinen Teil zu scheiden, am zweckmäßigsten ist das Grundstück so zu wählen, daß Zufahrt und Abfahrt durch verschiedene Straßen erfolgt. Die zu desinfizierenden Objekte kommen in den unreinen Teil, nach beendeter Desinfektion in den reinen. In größeren Anstalten bilden die zweitürigen Desinfektionsapparate in der Regel die einzige Verbindung zwischen reinem und unreinem Teil; jeder Teil hat sein besonderes Personal. In kleineren Anstalten muß der beide Teile bedienende Desinfektor die Möglichkeit haben, sich nach beendeter Arbeit im unreinen Teil, vor Betreten des reinen Teils gründlich zu reinigen eventuell auch zu baden (s. Fig. 25 u. 26 der deutschen Desinfektionszentrale).

In den Anstalten werden die stabilen Apparate aufgestellt, die transportablen Apparate, die für die Desinfektion nötigen Geräte und Chemikalien aufbewahrt.

Die Zufuhr und Abfuhr der zu desinfizierenden und desinfizierten Objekte hat in besonderen Wagen zu erfolgen; die Wagen müssen so konstruiert sein, daß sie leicht und sicher gereinigt und desinfiziert werden können.

Das Personal für das Desinfektionswesen muß in Desinfektionsschulen gründlich ausgebildet werden; Wiederholungskurse sollen die Kenntnisse auffrischen und ergänzen. Als Desinfektoren sind nur intelligente, gewandte und zuverlässige Personen zu verwenden und entsprechend zu bezahlen, auch zu versichern.

VI. Ungezieferbekämpfung.

Die Bekämpfung des Ungeziefers ist eine wichtige Aufgabe der Desinfektion, weil verschiedene Arten von Ungeziefer unter Umständen als Überträger von Krankheitskeimen anzusehen sind. Die Verbreitung

gewisser Infektionskrankheiten, wie Flecktyphus, Rückfalltyphus und Pest, erfolgt ausschließlich durch Ungeziefer, während bei den meisten

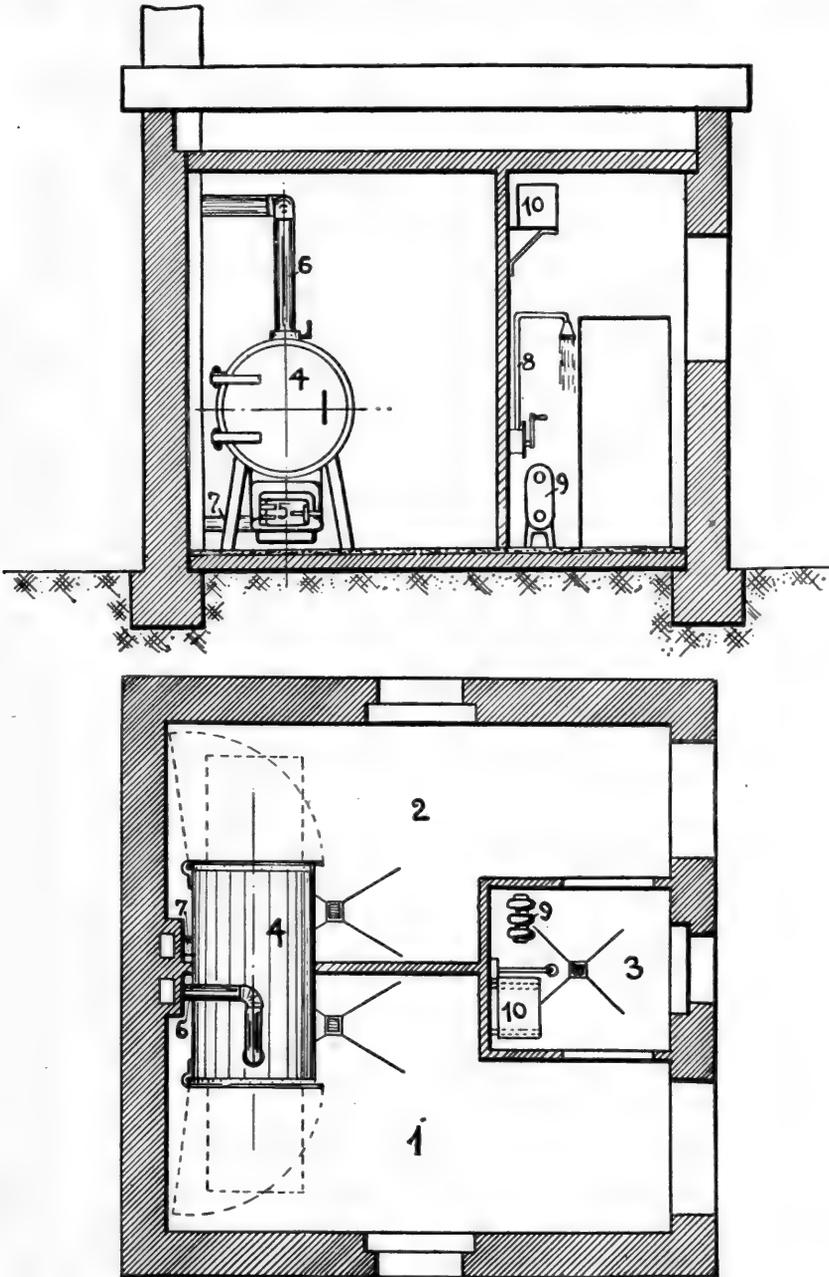


Fig. 25. u. 26. Schnitt und Grundriß einer kleinen Desinfektionsanstalt, 1 reine, 2 unreine Seite, 3 Bad, 4 Desinfektionsapparat.

anderen übertragbaren Krankheiten namentlich Fliegen gelegentlich eine große Rolle als Überträger spielen können, weshalb auch die

Fliegenbekämpfung zu den Sanierungsmaßnahmen zu rechnen ist, welche zum Teil in das Gebiet der Desinfektion fallen.

Die erfolgreiche Bekämpfung des Ungeziefers hat in ähnlicher Weise, wie es bei der Abtötung der Bakterien geschieht, von der Kenntnis der Eigenschaften und der Biologie der betreffenden Art auszugehen.

Das als Überträger von Infektionskrankheiten wichtigste Ungeziefer ist die Kleiderlaus (*Pediculus vestimenti*).

Die Kleiderlaus ist namentlich in der Kälte sehr widerstandsfähig gegen Hunger. Die Entwicklung der Nisse wird ebenfalls durch Kälte verzögert. Bei niedriger Temperatur tritt eine vorübergehende Kältestarre, aber nicht der Tod ein.

Das sicherste Entlausungsmittel ist die Anwendung hoher Temperaturen. Nach Zucker tötet trockene Hitze von 40° C die gesättigte Laus in 6, die hungernde in 2, die gesättigte bei 45° in 2½—3, bei 50° in 1—1½ Stunden, bei 65° in 15 Minuten, die hungernde sofort. Der Tod des Embryos erfolgt in den Nissen durch Koagulation bei 50° in 3, bei 65° in 1¼ Stunden, bei 85° in 10 Minuten.

Trockene Hitze wird in sogenannten Lausöfen angewendet, die sehr häufig den Fehler besitzen, daß an verschiedenen Stellen ungleiche Temperaturen erreicht werden, wobei es vorkommt, daß an gewissen Punkten die zu entlausenden Gegenstände durch die Hitze beschädigt werden, während gleichzeitig an anderen die erforderliche Temperatur gar nicht erreicht wird.

Eine gleichmäßige Verteilung der Temperatur kann bei Erwärmung des Raumes durch Fußbodenheizung erzielt werden, weil die heiße Luft in die Höhe steigt, während die kältere Luft zu Boden sinkt. Dabei ist von besonderer Wichtigkeit, daß die zu behandelnden Gegenstände locker ausgebreitet, bzw. aufgehängt werden, was ebenfalls die gleichmäßige Verteilung der Temperatur erleichtert.

Die Desinfektion mit heißem Wasserdampf ebenso wie das Auskochen ist jedenfalls das beste und sicherste Mittel zur Abtötung jeglichen Ungeziefers.

Von chemischen Mitteln seien genannt: 3%iges Kresolpuder, Schwefeldioxyd, Quecksilbersalben, Schwefeläther, Benzin, Benzol, Petroleum, Naphtalin, Pasodichlorbenzol (Globol), Ketoexamethylen (Lausophan), Ammoniak, Tetrachlorkohlenstoff, Trichloräthylen, Sabadillpräparate.

Die chemischen Mittel können auf verschiedene Art angewendet werden. So können z. B. Räume, welche dicht schließbar sind, oder verlauste Gegenstände, welche in eigene dicht verschließbare Kammern gebracht werden, von dem Ungeziefer befreit werden, indem man SO₂ einwirken läßt, die man durch Verbrennen von Schwefel (etwa 40 g pro Kubikmeter) und Holzkohle als Feuerung und Unterlage, oder von CS₂ eventuell mit gewissen Zusätzen (Salfarkose) entwickelt. Bei der Anwendung von flüchtigen Stoffen (Benzin, Naphtalin, 25%ige Ammoniaklösungen) dagegen legt man die Effekten in gut schließende Kisten und besprengt sie reichlich mit dem betreffenden Mittel. Bei solcher Anwendung von Naphtalin muß dieses fein gepulvert sein und die Einwirkung womöglich in einem warmen Raume geschehen.

Bei der Bekämpfung der Läuse ist ein systematisches Vorgehen von größter Bedeutung und zwar muß die Entlausung des Menschen,

der Kleidung, der Ruhestätten und Wohnräume gleichzeitig vorgenommen werden. Die unvollständige Entlausung, bzw. die nicht gleichzeitig erfolgende Bekämpfung der Laus an allen Aufenthaltsorten, am Menschen und in seiner Umgebung sind mehr minder wertlos.

Wenn auch die Entlausung einzelner Personen und ihrer Kleider und Habseligkeiten verhältnismäßig einfach ist, so gestaltet sich die Entlausung von mangelhaft eingerichteten und dicht bewohnten Massenquartieren, in welchen gerade ziemlich oft Flecktyphus- und Rückfallfieberepidemien wüten, schwierig. In dieser Hinsicht verdienen Verfahren besondere Aufmerksamkeit, bei denen zwar der verlauste Mensch der Ausgangspunkt des Kampfes ist, von ihm aus aber auch die ganze Umgebung beeinflußt wird. So hat Lentz mit Naphtalin sehr gute Erfolge erzielt, welches er in fein pulverisiertem Zustande in die Kleidung verlauster Kriegsgefangener einstreute, die dann in der naphthalinisierten Kleidung schlafen mußten und dann vom Körper aus, also mit der Körperoberfläche, Kleidung und Umgebung entlaust wurde. Die wiederholte Anwendung dieses Mittels hat dann zunächst die ausgewachsenen Läuse und, bei weiterer Einstreung, die aus den Nissen ausgekrochenen Larven vernichtet. Ähnliche Erfolge in analoger Anwendung wurden mit Lausophan in Pulverform, noch sicherer bei Versprayung in spirituöser Lösung von Selt, ferner mit Globol erzielt.

Diese systematische Bekämpfung mit sicher wirkenden laustötenden chemischen Mitteln ist übrigens auch die billigste Methode, erfordert auch am wenigsten Zeit, Personal und Apparate und führt nicht zu Schädigungen der Kleidung (Monturen), die bei wiederholter Dampfdesinfektion kaum zu vermeiden sind.

Zur Bekämpfung von Wanzen und Flöhen gilt im wesentlichen dasselbe. Gegen Flöhe wirkt besonders das Aufwischen der Fußböden mit desinfizierenden Flüssigkeiten. Die sehr widerstandsfähigen, sich in den Löchern der Mauern gerne aufhaltenden Wanzen sind dort mit der Lötlampe auszubrennen. Der Nachweis von Wanzen ist, weil sie lichtscheu sind, schwierig.

Die Fliegen legen ihre Eier auf pflanzliche und tierische Abfälle aller Art, die gewöhnliche Stubenfliege (*Musca domestica*), die verbreitetste Art, hauptsächlich auf Pferdemist. Sie zeichnen sich, wie alles Ungeziefer, durch ihre ungemein rasche und ausgiebige Vermehrung aus. Die Bekämpfung der Fliegenplage hat auf mehrfache Weise zu erfolgen, in dem man die Brutstätten beachtet und für rasche und gründliche Beseitigung der Abfallstoffe sorgt, bzw. diese mit geeigneten Stoffen (Kalk, Chlorkalk, Eisensulfat, Schieferöl, Saprol) vermischt bzw. überschichtet, und indem man die Imagines selbst bekämpft und fernhält. Eine gründliche Ventilation, so auch das wiederholte Herstellen von Zugluft sind von Nutzen. Nach C. Galaine und C. Houlbert sollen sie aus Räumen, welche mit farbigem Lichte erleuchtet sind, entfliehen, indem sie durch weißes Licht angelockt werden.

Der Wert von Fliegenleim, Fliegengläsern u. dgl. wird zum Teil angezweifelt. Dagegen haben sich z. B. 10%ige Formalinlösungen mit Zusätzen von Milch oder Zucker, ferner mit Arsenik versetzte Zuckerlösungen, Bier u. dgl. bewährt, welche man in Tellern aufstellt. Die Fliegen, welche von diesen Giften gemacht haben, sterben bald darauf.

Namentlich bei Pestgefahr ist die Bekämpfung der Ratten von ganz besonderer Wichtigkeit. Sie erfolgt durch Auslegen von Phosphor-, Baryt- u. a. Präparaten, in Schiffen außerdem durch Ausgasen mit Kohlenoxyd (Generatorgas) oder mit SO_2 (Clayton-System). Über die Erfolge der Verwendung des Rattenbazillus sind die Ansichten geteilt.

Literatur.

Allgemeines:

- Czaplewski, Kurzes Lehrbuch der Desinfektion, 1909.
 Croner, Lehrbuch der Desinfektion, 1913.
 Grassberger, Die Desinfektion. Handbuch der Hygiene v. Rubner, Gruber, Ficker, 1913.

Spezielle Arbeiten:

- Bürgi, E., Chemische Desinfektionslehre. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen 1913, 2. Aufl., Bd. III.
 v. Esmarch, Die Wirkung von Formalinwasserdämpfen im Desinfektionsapparat. Hyg. Rundschau 1902, Bd. XII.
 Flügge, Die Wohnungsdesinfektion durch Formaldehyd. Zeitschr. f. Hyg. 1898, Bd. XXIX.
 Ders., Einige Vorschläge zur Verbesserung von Desinfektionsvorschriften. Zeitschr. f. Hyg. 1905, Bd. L.
 Gotschlich, E., Desinfektionslehre (Bakteriologischer Teil). Handb. d. pathogenen Mikroorganismen 1913, 2. Aufl., Bd. III.
 Kirstein, Leitfaden für Desinfektoren, VII, 1914.
 Koch, Über Desinfektion. Mitteil. a. d. K. Gesundheitsamt 1881, Bd. I.
 Koch und Wolffhügel, Untersuchungen über die Desinfektion mit heißer Luft.
 Koch, Gaffky, Löffler, Versuche über die Verwendbarkeit heißer Wasserdämpfe zu Desinfektionszwecken. Mitteil. a. d. K. Gesundheitsamt 1881, Bd. I.
 Kollé und Hetsch, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten usw. 1916, 4. Aufl., Bd. I, S. 49 ff.
 Krönig und Paul, Die chemischen Grundlagen der Lehre von der Giftwirkung und Desinfektion. Zeitschr. f. Hyg. 1897, Bd. XXV.
 Laubenheimer, K., Fortschritte in der Desinfektion. Therap. Monatshefte 1914, Bd. XXVIII.
 Ders., Wohnungsdesinfektion bei Tuberkulose. Zeitschr. f. Hyg. 1914, Bd. LVII.
 Mayer, G. und Waldmann, A., Versuche mit Formaldehyd-Vakuum-Desinfektionsapparaten. Gesundh. Ingen. 1911, Bd. XXXIV.
 Rubner, Zur Theorie der Dampfdesinfektion. Hyg. Rundschau 1899, Bd. IX.
 Ders., Die wissenschaftlichen Grundlagen einer Desinfektion durch vereinigte Wirkung gesättigter Wasserdämpfe und flüchtiger Desinfektionsmittel bei künstlich erniedrigtem Luftdruck. Arch. f. Hyg. 1906, Bd. LVI.

Gesetzgebung.

Von

Professor Dr. **Karl Kißkalt**,
Kiel.

Mit 2 Figuren im Text.

Alle in den vorhergehenden Abschnitten angeführten Maßnahmen: Meldung, Isolierung, Desinfektion sind mit einer oft wesentlichen Belästigung für den einzelnen verbunden. Der Infektionsstoff befindet sich z. B. auf Waren, besonders Lebensmitteln: gewissenlose Händler suchen sie trotzdem unter dem Publikum abzusetzen, um keinen Verlust zu haben. Zu dem reinsten Egoismus kommt bei anderen der Leichtsinn: der Bazillenträger, der rücksichtslos verfährt, denkt sich vielleicht in jedem einzelnen Fall: diesmal wird es wohl niemandem Schaden bringen; aber er selbst würde sich ein derartiges Vorgehen von anderen verbitten. Das dritte größte Hindernis von seiten des Publikums bei der Bekämpfung der Infektionskrankheiten ist die Unkenntnis, die oft geflissentlich genährt wird von Kurpfuschern: in weiten Kreisen ist z. B. die Übertragbarkeit der Tuberkulose noch unbekannt, so daß die die Bazillen enthaltenden feinsten Tröpfchen beim Husten ohne weiteres verstreut werden und auch Personen gelegentlich angesteckt werden können, die sich im allgemeinen von Infektionskrankheiten fern halten.

Gegen diese Übelstände hilft nur ein Zwang, den die Gesellschaft gegen das widerstrebende Glied ausübt, und zwar mit Hilfe der Gesetzgebung.

Eine Art Seuchengesetz war schon im Mittelalter üblich in Form der Pestverordnungen, die jedesmal bei Auftreten einer Seuche erlassen oder umgestaltet wurden. Es hat sich jedoch gezeigt, daß diese Gesetzgebung von Fall zu Fall sehr unzweckmäßig ist; mit Recht äußert sich Joh. Peter Frank (1778) darüber: „Kaum sieht man, daß sich jemand anders als Ärzte um das edle Kleinod der allgemeinen Gesundheit in vielen Gegenden bekümmert; bis auf einmal eine tödliche Seuche ihr Haupt in die Höhe hebt: dann schreit alles über die Saumseligkeit der Polizei. Diese hingegen gibt sich jetzt, um Hilfe zu schaffen, mehr vergebliche Mühe und verwendet mehr Geld in einer Woche, als von beiden nötig wäre, dem Übel durch kluge Ordnung vorzubeugen. Es ist beinahe mit den Gesundheitsanstalten alsdann, wie mit den Feuerspritzen beschaffen, die man, wenn ein Dorf brennt, erst flicken und wieder zurecht richten lassen muß; das Feuer erlöscht bereits ehe sie ankommen, aber das Dorf liegt in Asche.“

Selbstverständlich müssen die Gesetze von Zeit zu Zeit verbessert und umgearbeitet werden. Mit dem Fortschreiten der Wissenschaft lernte man neue Wege der Krankheitsverbreitung kennen und mußte sie zu verhindern suchen, konnte dafür aber andere Maßnahmen fortlassen. Ebenso müssen sich die Gesetze mit dem fortschreitenden Kulturzustande ändern; im allgemeinen findet man, daß sie um so eingehender sind, je höher die Kultur eines Landes ist und kann dies sogar bei der Abfassung der Gesetze an der Haltung der Abgeordneten der einzelnen Wahlkreise beobachten. Am meisten Verständnis findet der Hygieniker nach dem Auftreten großer Seuchen; so folgten zahlreiche Verbesserungen und die zeitweilige Meldepflicht dem Auftreten des schwarzen Todes; die systematische Meldepflicht aller Todesfälle in Preußen und anderen Staaten der Pest von 1709/11; der Erlaß des preußischen Regulativs von 1835 dem Einbruch der Cholera, das Impfgesetz der Pockenepidemie von 1871—72 und das Reichsseuchengesetz dem Auftreten der Pest.

Die beiden letzteren sind die einzigen für das ganze Reich gültigen Gesetze. Die Maßnahmen bei Krankheiten, die nicht in ihnen behandelt sind, sind in den einzelnen Bundesstaaten in verschiedener Weise geregelt. Einige haben besondere Seuchengesetze (Preußen, Braunschweig, thüringische Staaten), bei anderen ist durch einen besonderen Gesetzesparagrafen vorgesehen, daß Maßnahmen durch Ministerialerlasse oder Polizeiverordnungen getroffen werden können (Bayern, Baden, Hessen).

Soll ein Reichsgesetz erlassen werden, so werden die dazu nötigen Vorarbeiten vom Reichsgesundheitsamt und dem Reichsjustizamt getan. Zu den Aufgaben des ersteren gehört es bestimmungsgemäß, bei der Abfassung der Gesetze mitzuwirken, ihre Aufsicht zu unterstützen, die Wirkung der Maßnahmen zu beobachten. Beratend wirkt ferner der Reichsgesundheitsrat mit, der aus etwa 90 Mitgliedern aus dem ganzen Reiche, zum großen Teile Hygienikern besteht. Die weiteren Beratungen und Beschlußfassungen gehen in den Kommissions- und Plenarsitzungen des Reichstages vor sich. — Entsprechende Instanzen sind in den einzelnen Bundesstaaten für ihre Gesetzgebung vorhanden.

Die Beratung und der Erlaß von Medizinalgesetzen ist mit ziemlich großen Umständlichkeiten verbunden, da vielfach andere Gesetze als angeblich wichtiger zeitlich vorgezogen und erstere zurückgestellt werden. Z. B. hat es vom ersten Entwurfe des Reichsseuchengesetzes an 7 Jahre gedauert, bis es in Kraft treten konnte. Dementsprechend bleiben derartige Gesetze auch lange Zeit wirksam. So hatte das preußische Regulativ von 1835 bis zum Jahre 1905 Kraft, obwohl unterdessen die Wissenschaft große Fortschritte gemacht und manche Krankheiten als nicht übertragbar erkannt hatte, die darin genannt waren, wie Krebs und Gicht und obwohl manche Bestimmungen höchst unvollkommen waren. So mußten alle Polizeiverordnungen über Meldung choleraverdächtiger Fälle, die bei dem Auftreten der Seuche so großen Nutzen gebracht hatten, hinterher für ungültig erklärt werden; und Maßnahmen gegen die Pest fehlten gänzlich.

Diesem Übelstande wird dadurch abgeholfen, daß die Paragraphen eine allgemeinere Fassung erhalten und die speziellen Maßnahmen durch Verordnungen des Bundesrates vorgeschrieben oder abgeändert werden, was schneller geschehen kann als durch die schwerfällige

Maschine der Gesetzgebung. Auch Maßnahmen, von denen die Wissenschaft noch annimmt, daß sie nicht direkt zur Verhinderung der betreffenden Krankheit beitragen, können wohlthätig wirken, indem sie zur Reinlichkeit erziehen, wie das Verbot des Ausspuckens oder der in Amerika inaugurierte Kampf gegen die tatsächlich nur in Kot brütende Stubenfliege, die dort den Namen Typhusfliege erhalten hat.

Die Krankheiten, welche unter die Seuchengesetze fallen, sind durchaus nicht sämtlich Bakterien- oder Protozoenkrankheiten; so ist z. B. auch die Trichinose nach dem preußischen Gesetze anzeigepflichtig. Umgekehrt fallen nicht alle ansteckenden Krankheiten darunter; es würde keinen Zweck haben, gegen leichte Krankheiten, wie Röteln, Maßnahmen zu treffen. Ordnen wir die in Betracht kommenden Krankheiten in einer Reihenfolge, so kommen zuerst: Aussatz, Cholera, Fleckfieber, Gelbfieber, Pest, Pocken. Diese sechs Krankheiten sind in Deutschland nicht heimisch; bekannt sind aber die Verheerungen, die sie früher oder anderswo anrichteten. Sie werden in dem Reichsgesetze*) behandelt und als „gemeinfährliche“ Krankheiten bezeichnet. Es folgen: Diphtherie, epidemische Meningitis, Puerperalfieber, Trachom, Rekurrens, Dysenterie, Scharlach, Typhus, Milzbrand, Rotz, Tollwut, Fleischvergiftung, Trichinose. Diese sind in dem preußischen Seuchengesetz*) behandelt; dazu kam später noch Poliomyelitis anterior, die auch die bayerische Verordnung enthält. An Häufigkeit werden alle diese Krankheiten von der Tuberkulose übertroffen. Trotzdem findet gerade diese Krankheit auch in den neueren Seuchengesetzen eine ganz ungenügende Berücksichtigung. An einer mangelhaften Rührigkeit der Ärzte liegt es nicht, sondern an den Abgeordneten und an der Tatsache, daß selbst vor 8 Jahren das Bewußtsein der Übertragbarkeit der Krankheit und ihrer Gefährlichkeit noch nicht so ins Volk eingedrungen war wie heute. Das Auftreten einer seltenen Seuche mit einigen Tausend Todesfällen erweckt das Publikum mehr als hunderttausende**) in wenigen Jahren, an die man sich gewöhnt hat. Ferner fürchtete man ein Eindringen ins Privatleben, das aber seitdem durch die Fürsorgestellen schon längst zur Tat geworden ist und sich sehr gut bewährt hat. Gerade bei einer so verbreiteten und so oft unterschätzten Krankheit, wie der Tuberkulose, ist es im Interesse der Angehörigen dringend wünschenswert, Maßnahmen gegen ihre Übertragung zu ergreifen. Außerdem aber liegt die Anzeigepflicht, wie bei keiner anderen Krankheit, im Interesse des Patienten selbst, da dann die Wahrscheinlichkeit weit größer ist, daß die Fürsorgestellen von ihm Nachricht erhält und ihm beistehen kann. — Preußen kennt nur Anzeigepflicht bei Todesfällen an Lungen- und Kehlkopftuberkulose; dies ist jedoch sehr wenig wirksam, da die Gefahr ganz überwiegend vom Lebenden ausgeht; andere Bundesstaaten haben sie auch bei Wohnungswechsel oder bei Lehrern und Schülern bei offener Tuberkulose (Bayern); wesentlich fortgeschrittener ist Baden, das die Anzeigepflicht außerdem noch hat, wenn ein an Lungen- oder Kehlkopfschwindsucht Erkrankter mit Rücksicht auf seine Wohnungsverhältnisse seine Umgebung hochgradig gefährdet. Norwegen hat ein noch weitergehendes Tuberkulosegesetz, und New York ergreift Maßnahmen nicht nur bei offener, ansteckender Tuberkulose, sondern bei jeder Erkrankung daran.

*) Im folgenden RG. resp. PrG. bezeichnet.

**) In Preußen starben 1907—1910 250000 Personen an Tuberkulose.

Von anderen Infektionskrankheiten könnten in Betracht kommen: Keuchhusten, auf dessen Gefährlichkeit das Publikum dadurch aufmerksam gemacht werden würde; Masern, die manchmal auch schwere Epidemien hervorrufen; Krätze, die in der niederen Bevölkerung noch sehr verbreitet und dabei so leicht heilbar ist. Die Bekämpfung dieser drei Krankheiten sowie des Favus, des Mumps, der Röteln und der Windpocken in Schulen wird in Preußen durch den Ministerialerlaß vom 9. Juli 1907 angestrebt. Ankylostomiasis kommt bei uns nur in Bergwerken in Betracht und wird in Preußen auf Grund des Berggesetzes bekämpft. Bei Influenza verzichtet man auf gesetzliche Maßnahmen wegen der Schwierigkeit der Differentialdiagnose und der Bekämpfung; bei Röteln und Wasserblattern wegen des leichten Verlaufes; doch findet man für letztere manchmal eine Anzeigepflicht, wenn sie bei Erwachsenen vorkommen, wegen des Verdachtes auf Pocken. Malaria ist in Deutschland zu wenig verbreitet, könnte allerdings durch den Krieg mehr um sich greifen. Bei den Geschlechtskrankheiten liegt die Gefahr vor, daß sich der Patient an den Kurpfuscher wendet oder sich selbst behandelt, wenn er Unannehmlichkeiten befürchten würde; dagegen werden häufig Maßnahmen zur zwangsweisen Behandlung der Prostituierten getroffen,

Die Meldung der Krankheit ist unerläßlich zu ihrer Bekämpfung. Da bei dem schnellen Verlauf manchmal kein Arzt zugezogen war oder die Diagnose unsicher geblieben sein kann, muß auch stets der Todesfall anzeigepflichtig sein. In England erhält der Arzt für jede Meldung ein Honorar, was auch für die anderen Länder wünschenswert wäre. Außerdem ist bei den im Reichsseuchengesetz genannten Krankheiten auch der Verdacht anzeigepflichtig, was auch bei anderen Seuchen zu erstreben ist, da die Diagnose lange schwankend bleiben kann. Cholera wird für Brechdurchfall, Typhus für Darmkatarrh, Diphtherie für Angina gehalten und Schutzmaßnahmen erst getroffen, wenn sich die Krankheit schon anderen Personen mitgeteilt hat; es ist sogar schon vorgekommen, daß Ärzte, um der Familie keine Unannehmlichkeiten zu machen, keine Anzeige erstatteten und sich damit zu decken suchten, daß sie den Fall nicht für die betreffende Krankheit gehalten hätten.

Zur Anzeige zu verpflichten ist in erster Linie der Arzt; dann der Haushaltungsvorstand und die im Gesetze genannten Personen (RG. § 2).

Die Anzeige geschieht in den meisten Bundesstaaten an die Polizei, resp. den Amtsvorsteher, in einigen direkt an den beamteten Arzt. Letzteres ist vorzuziehen, da bei ersterem Modus seine Benachrichtigung aus Nachlässigkeit manchmal um Tage verzögert wird. Um alle Maßnahmen gegen Weiterverbreitung zu treffen, ist es notwendig festzustellen, ob es sich tatsächlich um diese Krankheit handelt; wo sich der Patient infiziert hat und wie Möglichkeiten der weiteren Ausbreitung von Krankheitskeimen beschaffen sind. Dies versteht das Gesetz unter „Ermittlungen“. Ist die Meldung nicht durch einen Arzt erfolgt, wird die Krankheit überhaupt nicht von einem solchen behandelt, so wird der beamtete Arzt oder unter Umständen ein anderer von der Ortspolizeibehörde zur Feststellung zugezogen. Dem beamteten Arzte ist durch das Gesetz der Zutritt bei den gefährlichsten Krankheiten gesichert; bei anderen kann der behandelnde Arzt Einspruch erheben, falls er fürchtet, daß die Aufregung bei der Untersuchung das Befinden des Patienten verschlimmern würde. Auch

sind die zu der Meldung verpflichteten Personen verpflichtet, bei der Anamnese Auskunft zu geben. Ebenso dürfen der Sektion keine Schwierigkeiten gemacht werden, dem bestehenden Gesetze nach allerdings nur bei einigen Krankheiten. Ein erstrebenswertes Ziel wäre die obligatorische Leichenschau durch Ärzte, bei der die Aufdeckung vereinzelter Fälle von ansteckenden Krankheiten leichter erfolgen und die Bevölkerung über die Gefahr der Weiterverbreitung belehrt werden könnte.

Was die Schutzmaßregeln anbetrifft, so wissen wir heute, daß die Krankheiten sich nicht nach einem bestimmten Schema bekämpfen lassen, sondern daß für ein und dieselbe Krankheit mehrere Arten der Verbreitung in Betracht kommen. Immerhin können wir mehrere Gruppen unterscheiden. Die einen verbreiten sich in der überwiegenden Anzahl der Fälle durch Berührung, wie die Geschlechtskrankheiten. Die der zweiten Gruppe verbreiten sich meist durch die Luft, wie die Tuberkulose; oder durch Luft und Gegenstände wie die Diphtherie. Die der dritten Gruppe werden durch Insekten übertragen, wie Fleckfieber, Malaria; zwischen diesen und den vorigen steht die Pest, die sich durch die Luft oder durch Insekten verbreitet. Die vierte Gruppe, zu der Cholera und Typhus gehören, ist dadurch charakterisiert, daß Ausbreitung durch die Luft kaum zu fürchten ist, daß dagegen die Erreger leicht in großer Menge in Trinkwasser kommen können; auch hier ist aber Übertragung von Person zu Person durch Kontakt und Gegenstände, besonders Nahrungsmittel möglich.

Die Schutzmaßnahmen richten sich also gegen Verhütung der Verschleppung durch Menschen, durch Ungeziefer und durch Gegenstände.

Besondere Schwierigkeiten bei der Bekämpfung entstehen dadurch, daß nicht nur Kranke und von ihnen infizierte Gegenstände die Träger des Infektionsstoffes sein können, sondern daß schon die Angesteckten im Inkubationsstadium und als Rekonvaleszenten die Ansteckung verbreiten; ferner daß manche Personen (Bazillenträger), ohne selbst zu erkranken, die Krankheitskeime auf ihren Schleimhäuten haben und austreuen. Man unterscheidet daher zweckmäßig kranke, krankheitsverdächtige und ansteckungsverdächtige Personen. Herrscht z. B. in einer Stadt die Cholera und erkrankt ein von dort her kommender Reisender unter Durchfall, so ist er als krankheitsverdächtig zu isolieren. Ein anderer erkrankt nicht, könnte sich aber im Inkubationsstadium befinden oder Bazillenträger sein: er ist „ansteckungsverdächtig“ und wird oft nur angehalten, sich mehrere Tage lang täglich beim Kreisarzt persönlich vorzustellen und eventuell seinen Stuhl untersuchen zu lassen, er kann aber auch abgesondert werden. Finden sich Bazillen, so sind alle Maßnahmen gegen Weiterverbreitung zu treffen. Bei den meisten Krankheiten allerdings, wie bei Typhus, besitzen wir keine Handhabe, um gegen den Bazillenträger vorzugehen: während ein Cholerabazillenträger wochenlang isoliert werden kann, bis er die Bazillen aus dem Darm verloren hat, können dem Typhusbazillenträger nur Ratschläge gegeben werden. Dagegen ist er auf die Gefahr, die er für seine Umgebung bildet, hinzuweisen und zur Befolgung der erforderlichen Desinfektionsmaßnahmen anzuhalten; hierdurch hat man auch eine gewisse Kontrolle über ihn.

Die Mittel gegen Weiterverbreitung durch Menschen sind folgende:

1. Absonderung. Sie kann angewendet werden bei den gemeingefährlichen Krankheiten und bei den meisten Krankheiten des preußi-

schen Seuchengesetzes, ferner bei Krankheitsverdacht der ersteren und auf Kindbettfieber, Typhus-, Rotz- oder Rekurrens-, dagegen bei Ansteckungsverdacht nur bei den gemeingefährlichen. Am besten geschieht die Absonderung im Krankenhaus; in der Wohnung wird sie oft so mangelhaft bewerkstelligt, daß die Überführung ins Krankenhaus das beste wäre, doch muß dabei auch entsprechende Rücksicht auf das Befinden des Patienten genommen werden (§ 14 RG.). Gut bewährt hat es sich, durch Anbringen eines Täfelchens an der Tür jedem die Gefahr vor Augen zu führen, die durch Übertragung durch Waren z. B. in Bäckereien entsteht (Fig. 1).

2. Beobachtung. Wo die Wahrscheinlichkeit gering ist, daß ein aus einem verseuchten Orte Zugereister ansteckungsverdächtig ist,

wird ihm nur aufgetragen, sich einige Tage lang täglich beim Kreisärzte als gesund vorzustellen; ist die Entfernung zu groß, z. B. auf dem Lande, so geschieht die Beobachtung durch Polizei, Desinfektoren, Gemeindegewerkschaften.

3. Behandlung. Diese kommt besonders bei ungebildeten Volksklassen in Betracht und wird gegen Trachom, ferner gegen Geschlechtskrankheiten bei Prostituierten angewendet.

4. Beschränkung von Menschenansammlungen: Verbot von Jahrmärkten, Schließung der Schulen.

5. Maßnahmen bei der Bestattung von Leichen.

6. Desinfektion.

Die Verbreitung durch Ungeziefer kommt hauptsächlich bei Fleckfieber, Rekurrens und Pest in Betracht. Bei beiden genügen die eben besprochenen Maßnahmen; nur kommt noch



Fig. 1.

bei der Pest die Bekämpfung der Ratten und Flöhe dazu (§ 20 RG.).

Gegen Weiterverbreitung durch Gegenstände sind die Mittel sehr verschiedenartig. Für gute Wasserversorgung ist schon in normalen Zeiten Sorge zu tragen (§ 23 u. 35 RG.). Liegt in einer Molkerei, Bäckerei, Wirtschaft usw. ein Typhus-, Diphtherie- oder Scharlachkranker, so kann (Preußen) eine gesundheitspolizeiliche Überwachung angeordnet werden, bis der Kranke ins Krankenhaus gebracht und die Wohnung desinfiziert ist. Über Benutzung von Eisenbahnen und Droschken sind Bestimmungen getroffen. Wohnungen und die Gegenstände, mit denen der Kranke in Berührung gekommen ist, müssen desinfiziert, erstere können sogar geräumt werden.

Die Mittel zur Durchführung sind Zwang und Belehrung. In

einigen Fällen kann es denkbar sein, daß direkte Gewalt angewendet werden muß; auf die meisten Verstöße gegen die Gesetze sind Strafen gesetzt. Neben dem direkten Zwang kennt man einen indirekten; so kann in einigen Ländern kein ungeimpftes Kind die Schule besuchen oder als Lehrling angenommen werden; auch die Kenntlichmachung von Wirtschaften usw., in denen ein Kranker liegt, gehört hierher, da dann leichter in seine Verbringung ins Krankenhaus eingebilligt wird.

Dem Gerechtigkeitssinne entspricht es, daß da, wo der einzelne zugunsten der Allgemeinheit geschädigt wird, er eine Entschädigung dafür erhält. Hierüber sind die Vorschriften in RG. nur allgemein; die Regelung wird den einzelnen Bundesstaaten überlassen.

Auch einige andere Gesetze enthalten hier hineinspielende Paragraphen; so das Nahrungsmittelgesetz, das Viehseuchengesetz, das Berggesetz; doch sollen im folgenden nur die Bestimmungen des Reichsseuchengesetzes, des Impfgesetzes und des preußischen Seuchengesetzes wiedergegeben werden.

I. Gesetz betreffend die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten vom 30. Juni 1900.

Anzeigepflicht.

§ 1. Jede Erkrankung und jeder Todesfall¹⁾ an Aussatz (Lepra), Cholera (asiatische), Fleckfieber (Flecktyphus), Gelbfieber, Pest (orientalische Beulenpest)²⁾, Pocken (Blattern)³⁾ sowie jeder Fall, welcher den Verdacht einer dieser Krankheiten erweckt, ist der für den Aufenthaltsort des Erkrankten oder den Sterbeort zuständigen Polizeibehörde unverzüglich anzuzeigen⁴⁾.

Wechselt der Erkrankte den Aufenthaltsort⁵⁾, so ist dies unverzüglich bei der Polizeibehörde des bisherigen und des neuen Aufenthaltsortes zur Anzeige zu bringen.

¹⁾ Der Todesfall ist auch dann anzeigepflichtig, wenn die Erkrankung bereits gemeldet ist. — ²⁾ Selbstverständlich auch der Lungenpest. Eine Trennung der Lungenpest von der Beulenpest ist nicht angebracht, da erstere ebenfalls mit Bubonen verläuft, beide Krankheiten denselben Erreger haben und man nur von einem Vorherrschen der einen oder anderen Form bei den einzelnen Epidemien sprechen kann. — ³⁾ Dazu kommt noch Milzbrand. Vgl. § 5. — ⁴⁾ Über den Modus der Anzeige siehe § 4. — ⁵⁾ In Preußen und anderen Bundesstaaten auch Wechsel der Wohnungen, z. B. Transport in das Krankenhaus; dagegen nicht Umquartierung innerhalb eines Krankenhauses.

§ 2. Zur Anzeige sind verpflichtet: 1. der zugezogene Arzt¹⁾; 2. der Haushaltungsvorstand; 3. jede sonst mit der Behandlung oder Pflege des Erkrankten beschäftigte Person^{2, 3)}; 4. derjenige, in dessen Wohnung oder

¹⁾ Der Ausdruck „zugezogen“ ist mit Absicht an Stelle des sonst üblichen „behandelnde“ gewählt, da „viele Personen, namentlich auf dem Lande, einen Arzt selbst bei ernsteren Erkrankungen nur ein einziges Mal zuziehen, so daß dieser, selbst wenn er die Diagnose gestellt und den Heilplan angegeben hat, Bedenken tragen könnte, sich als behandelnder Arzt anzusehen“. Auch der Konsiliarius ist zur Anzeige verpflichtet, wenn er z. B. Verdacht auf Cholera hegt, sein Kollege nicht; ob auch ein Arzt, der zufällig, etwa bei einem Spaziergang einen Kranken hilfreich Hand leistet, wird von Fall zu Fall entschieden werden müssen. — ²⁾ Also auch der Kurpfuscher. — ³⁾ Nur die berufsmäßig, wenn auch ohne Entgelt, wie Diakonissen usw. dieser Tätigkeit sich widmenden Personen, also nicht z. B. Familienangehörige oder Dienstboten, die nur gelegentliche Dienste zur Pflege leisten. Der Kranke selbst ist zur Anzeige nicht verpflichtet; ist also z. B. der Haushaltungsvorstand erkrankt und kein Arzt zugezogen, so liegt die Meldung den unter 3—5 genannten Personen ob.

Behausung der Erkrankungs- oder Todesfall sich ereignet hat; 5. der Leichenschauer.

Die Verpflichtung der unter Nr. 2—5 genannten Personen tritt nur dann ein, wenn ein früher genannter Verpflichteter nicht vorhanden ist.

§ 3. Für Krankheits- oder Todesfälle, welche sich in öffentlichen Kranken-, Entbindungs-, Pflege-, Gefangenen- und ähnlichen Anstalten ereignen, ist der Vorsteher dieser Anstalt oder die von der zuständigen Stelle damit beauftragte Person ausschließlich zur Erstattung der Anzeige verpflichtet.

Auf Schiffen oder Flößen gilt als der zur Erstattung der Anzeige verpflichtete Haushaltungsvorstand der Schiffer oder Floßführer oder deren Stellvertreter. Der Bundesrat ist ermächtigt, Bestimmungen darüber zu erlassen, an wen bei Krankheits- und Todesfällen, welche auf Schiffen oder Flößen vorkommen, die Anzeige zu erstatten ist¹⁾.

¹⁾ Für Seeschiffe an die Polizeibehörde des ersten deutschen Hafensplatzes; für Binnenschiffe und Flöße die Polizeibehörde der nächstgelegenen Anlegestelle oder die Überwachungsstation, falls solche errichtet sind.

§ 4. Die Anzeige kann mündlich¹⁾ oder schriftlich²⁾ erstattet werden. Die Polizeibehörden haben auf Verlangen Meldekarten für schriftliche Anzeigen unentgeltlich zu verabfolgen.

¹⁾ Auch durch eine dritte, nicht anzeigepflichtige Person. — ²⁾ Die Kosten fallen der Polizeiverwaltung zur Last. Die Kartenbriefe, welche unentgeltlich auf der Polizei zu haben sind, tragen den Aufdruck „Fr. d. A.“ (frei durch Ablösung) und können unfrankiert in den Briefkasten geworfen werden. Folgende Form ist die üblichste:

Berlin, den

Anzeige eines Erkrankungs- oder Todesfalls.

- | | | |
|---|---|---|
| A. unverzüglich anzuzeigen. | { | 1. Aussatz (Lepra oder Aussatzverdacht). 2. Cholera (asiatische) oder Choleraverdacht . 3. Fleckfieber (Flecktyphus) oder Fleckfieberverdacht . 4. Gelbfieber oder Gelbfieberverdacht . 5. Pest (orientalische Beulenpest) oder Pestverdacht . 6. Pocken (Blattern) oder Pockenverdacht . |
| B. innerhalb 24 Stunden nach erlangter Kenntnis anzuzeigen. | { | 7. Diphtherie (Rachenbräune). 8. Fleisch-, Fisch- oder Wurstvergiftung . 9. Genickstarre (übertragbare). 10. Kindbettfieber* (Wochenbett-, Puerperalfieber). 11. Körnerkrankheit (Granulose, Trachom). 12. Milzbrand . 13. Rotz . 14. Rückfallfieber (Febris recurrens). 15. Ruhr , übertragbare (Dysenterie). 16. Scharlach (Scharlachfieber). 17. Tollwut (Lyssa) sowie Bißverletzungen durch ein tolles oder tollwutverdächtiges Tier . 18. Trichinose . 19. Typhus (Unterleibstyphus). 20. Lungentuberkulose, Kehlkopftuberkulose (nur Todesfälle anzuzeigen). |
- (Zutreffendes zu unterstreichen.)

1. Vor- und Zunahme.....
2. Alter
3. männlich — weiblich; unverheiratet — verheiratet. (Zutreffendes zu unterstreichen.)
4. Wohnung (Straße und Hausnummer)
Welcher Aufgang? Welches Stockwerk? } (Zutreffendes
Vorderhaus — Quergebäude — Seitenflügel rechts, links — } zu unter-
1., 2., 3. Hof } streichen.)
5. Name des Wohnungsinhabers
6. Stand oder Gewerbe des Kranken
7. Beschäftigungsstelle

*) Es ist sofort die in Frage kommende Hebamme zu benachrichtigen.

8. Die Krankheit begann ungefähr am
 Sie endete tödlich am
9. Welchem Krankenhause ist der Kranke überwiesen?
10. Sind die schulpflichtigen Kinder vom Schulbesuch zurückbehalten?
11. Findet Nahrungsmittelverkauf, besonders Milchverkauf aus dem Haushalt statt?
12. **Nur bei Diphtherie und Scharlach zu beantworten:** Erscheinen besondere Schutzmaßregeln notwendig?
- (Unterbringung in ein Krankenhaus usw.)
13. **Nur bei Todesfällen von Lungen- und Kehlkopftuberkulose zu beantworten.** Ist Desinfektion notwendig?

Bemerkungen (insbesondere auch ob, wann und woher zugereist).

Behandelnder Arzt:

Wohnung:

§ 5. Landesrechtliche Bestimmungen, welche eine weitergehende Anzeigepflicht begründen, werden durch dieses Gesetz nicht berührt¹⁾.

Durch Beschluß des Bundesrates können die Vorschriften über die Anzeigepflicht (§§ 1—4²⁾) auf andere als die im § 1 Abs. 1 genannten übertragbaren Krankheiten ausgedehnt werden³⁾.

¹⁾ Sämtliche Bundesstaaten haben weitergehende Bestimmungen, indem sie auch für andere Krankheiten Anzeigepflicht anordnen. — ²⁾ Also auch für Verdacht. Es wäre denkbar, daß in späterer Zeit mit Hilfe dieses Paragraphen Typhus- usw. Verdachtsfälle im ganzen Reich anzeigepflichtig gemacht würden. — ³⁾ Dies ist nach Bundesratsbeschluß für Milzbrand geschehen, hauptsächlich um statistische Erhebungen zu ermöglichen.

Ermittlung der Krankheit.

§ 6. Die Polizeibehörde¹⁾ muß, sobald sie von dem Ausbruch oder dem Verdachte des Auftretens eines der im § 1, Abs. 1 genannten Krankheiten (gemeingefährliche Krankheiten) Kenntnis erhält, den zuständigen beamteten Arzt benachrichtigen²⁾. Dieser hat alsdann unverzüglich an Ort und Stelle Ermittlungen über die Art, den Stand und die Ursache der Krankheit vorzunehmen³⁾ und der Polizeibehörde eine Erklärung darüber abzugeben, ob der Ausbruch der Krankheit festgestellt oder der Verdacht des Ausbruchs begründet ist. In Notfällen kann der beamtete Arzt die Ermittlung auch vornehmen, ohne daß ihm eine Nachricht der Polizeibehörde zugegangen ist⁴⁾.

In Ortschaften mit mehr als 10000 Einwohnern ist nach den Bestimmungen des Abs. 1 auch dann zu verfahren, wenn Erkrankungs- oder Todesfälle in einem räumlich abgegrenzten Teil der Ortschaft, welcher von der Krankheit bis dahin verschont geblieben war, vorkommen.

Die höhere Verwaltungsbehörde kann Ermittlungen über jeden einzelnen Krankheits- oder Todesfall anordnen. Solange eine solche

¹⁾ Die Ausführung der zu ergreifenden Maßnahmen ist eine polizeiliche Maßregel und daher der Polizeibehörde überwiesen. — ²⁾ In Preußen: „ungesäumt unter Übersendung der betreffenden Kartenbriefe in Ur- oder Abschrift“. Ungesäumt bezeichnet die höchste Eile; „längstens innerhalb 24 Stunden“, wenn irgend möglich aber sofort. — ³⁾ Die Erhebungen sind also über die Art und das Stadium (Stand) der Krankheit anzustellen, ferner die Infektionsquelle und ob die Krankheit schon weiter um sich gegriffen hat. Dem Kreisarzte wird es auf Grund seiner Vollmachten und der zur Verfügung stehenden Zeit leichter gelingen als dem praktischen Arzte, zusammenhängende Fälle zu eruieren. ⁴⁾ Ein solcher Notfall kann z. B. eintreten, wenn der Kranke sich entfernen will, wenn infizierte Gegenstände beiseite geschafft werden sollen, ferner in überfüllten Stadtteilen oder ungesunden Wohnungen usw. Ebenso kann er selbständig Maßregeln treffen. Vgl. § 9.

Anordnung nicht getroffen ist, sind nach der ersten Feststellung der Krankheit von dem beamteten Arzte Ermittlungen nur im Einverständnis mit der unteren Verwaltungsbehörde und nur insoweit vorzunehmen, als dies erforderlich ist, um die Ausbreitung der Krankheit örtlich und zeitlich zu verfolgen.

§ 7. Dem beamteten Arzte ist, so weit er es zur Feststellung der Diagnose für erforderlich und ohne Schädigung des Kranken für zulässig hält, der Zutritt zu dem Kranken oder zur Leiche und die Vornahme der zu den Ermittlungen über die Krankheit erforderlichen Untersuchungen¹⁾ zu gestatten²⁾. Auch kann bei Cholera-, Gelbfieber- und Pestverdacht eine Öffnung der Leiche polizeilich angeordnet werden, insoweit der beamtete Arzt dies zur Feststellung der Krankheit für erforderlich hält.

Der behandelnde Arzt ist berechtigt, den Untersuchungen, insbesondere auch der Leichenöffnung beizuwohnen³⁾.

Die in den §§ 2 und 3 aufgeführten Personen⁴⁾ sind verpflichtet über alle für die Entstehung und den Verlauf der Krankheit wichtigen Umstände dem beamteten Arzte und der zuständigen Behörde auf Befragen Auskunft zu erteilen.

¹⁾ Z. B. auch Entnahme von Material zur bakteriologischen Untersuchung. —

²⁾ Bei diesen sechs Krankheiten entscheidet also der beamtete Arzt selbst, ob er mit Rücksicht auf den Kranken diesen selbst sehen will; anders bei den nur im PrG. behandelten Krankheiten. — ³⁾ Der beamtete Arzt wird in jedem Falle feststellen, ob sich der Kranke in ärztlicher Behandlung befindet, und wenn dies der Fall ist, den behandelnden Arzt von seiner Absicht, den Kranken aufzusuchen, so zeitig in Kenntnis setzen, daß dieser sich spätestens gleichzeitig mit ihm in der Wohnung des Kranken einzufinden vermag; findet er sich nicht ein, so wird er seine Ermittlungen allein vornehmen. — ⁴⁾ Also auch Kurfuscher können dazu gezwungen werden.

§ 8. Ist nach dem Gutachten des beamteten Arztes der Ausbruch der Krankheit festgestellt oder der Verdacht des Ausbruchs begründet, so hat die Polizeibehörde unverzüglich die erforderlichen Schutzmaßnahmen zu treffen.

§ 9. Bei Gefahr im Verzuge kann der beamtete Arzt schon vor dem Einschreiten der Polizeibehörde die zur Verhütung der Verbreitung der Krankheit zunächst erforderlichen Maßnahmen anordnen¹⁾. Der Vorsteher der Ortschaft hat den von dem beamteten Arzte getroffenen Anordnungen Folge zu leisten. Von den Anordnungen hat der beamtete Arzt der Polizeibehörde schriftliche Mitteilung zu machen; sie bleiben so lange in Kraft, bis von der zuständigen Behörde anderweitige Verfügung getroffen wird.

¹⁾ Der beamtete Arzt wird seine vorläufigen Anordnungen dem Betroffenen schriftlich geben, damit Mißverständnisse ausgeschlossen werden. — Bestätigt sich die Diagnose oder der Krankheitsverdacht nicht, so ist nicht der Arzt, sondern die betreffende Behörde entschädigungspflichtig.

§ 10. Für Ortschaften und Bezirke, welche von einer gemeingefährlichen Krankheit befallen oder bedroht sind, kann durch die zuständige Behörde angeordnet werden, daß jede Leiche vor der Bestattung einer amtlichen Besichtigung (Leichenschau) zu unterwerfen ist¹⁾.

¹⁾ Es können auf diese Weise auch Fälle, die zum Tode führen, ohne daß ein Arzt zugegen war, nachträglich noch festgestellt werden, was namentlich bei Cholera und Pest wichtig ist. In Preußen ist sie „womöglich durch einen Arzt“ vorzunehmen.

Schutzmaßregeln.

§ 11. Zur Verhütung der Verbreitung der gemeingefährlichen Krankheiten¹⁾, können für die Dauer der Krankheitsgefahr Absperrungs- und Aufsichtsmaßregeln nach Maßgabe der §§ 12—21 polizeilich angeordnet werden²⁾.

Die Anfechtungen der Anordnungen hat keine aufschiebende Wirkung.

¹⁾ Also auch hier nur der erwähnten sechs, nicht etwa derer die auf Grund von § 5 Abs. 2 noch anzeigepflichtig gemacht werden können. — ²⁾ Vgl. die folgenden Paragraphen und S. 307 f.

§ 12. Kranke und krankheitsverdächtige Personen können einer Beobachtung unterworfen werden. Eine Beschränkung in der Wahl des Aufenthaltes oder der Arbeitsstätte ist zu diesem Zwecke nur bei Personen zulässig, welche obdachlos oder ohne festen Wohnsitz sind, oder berufs- oder gewohnheitsmäßig unterziehen¹⁾.

¹⁾ Dagegen können auch andere isoliert werden. Vgl. § 14.

Nach § 13 kann die Meldepflicht für Personen, die aus einer verseuchten Gegend kommen, angeordnet werden.

§ 14. Für kranke und krankheits- oder ansteckungsverdächtige¹⁾ Personen kann eine Absonderung²⁾ angeordnet werden.

Die Absonderung kranker Personen hat derart zu erfolgen, daß der Kranke mit anderen als den zu seiner Pflege³⁾ bestimmten Personen, dem Arzte oder dem Seelsorger nicht in Berührung⁴⁾ kommt und eine Verbreitung der Krankheit tunlichst ausgeschlossen ist. Angehörigen⁵⁾ und Urkundspersonen ist, insoweit es zur Erledigung wichtiger und dringender Angelegenheiten geboten ist, der Zutritt zu dem Kranken unter Beobachtung der erforderlichen Maßregeln gegen Weiterverbreitung der Krankheit gestattet. Werden auf Erfordern der Polizeibehörde in der Behausung des Kranken die nach dem Gutachten des beamteten Arztes zum Zwecke der Absonderung notwendigen Einrichtungen nicht getroffen, so kann, falls der beamtete Arzt es für unerläßlich und der behandelnde Arzt es ohne Schädigung des Kranken für zulässig erklärt, die Überführung des Kranken in ein geeignetes Krankenhaus oder in einen anderen geeigneten⁶⁾ Unterkunftsraum angeordnet werden⁷⁾.

(Folgen Bestimmungen über den Modus der Isolierung und das Pflegepersonal.)

Wohnungen oder Häuser, in welchen erkrankte Personen sich befinden, können kenntlich⁸⁾ gemacht werden.

¹⁾ Vgl. S. 307. Bei Cholera z. B. wird die Frage, ob jemand die Bazillen aufgenommen hat oder zwar genesen, aber noch Bazillenträger ist, nur durch mehrmalige bakteriologische Untersuchung entschieden, bis zu deren Beendigung die betreffende Person abgesondert bleiben muß. — ²⁾ Stets wird man ein besonderes Zimmer für den Kranken verlangen; außerdem eigenes Geschirr, Desinfektion der Personen und Gegenstände, die aus dem Zimmer kommen usw. In kleinen Wohnungen ist die Absonderung sehr oft unmöglich, auch in großen wird letzteres oft ungenügend durchgeführt, so daß die Überführung in ein Krankenhaus meist dringend wünschenswert ist. — ³⁾ Aber nicht der Kurpfuscher; hier fehlen die in § 2 vorkommenden Worte „und Behandlung“. — ⁴⁾ Natürlich nicht nur körperliche Berührung, sondern jede Annäherung an den Kranken, wodurch die Übertragung des Infektionsstoffes ermöglicht wird. — ⁵⁾ Im allgemeinen die erwachsenen Mitglieder des Haushaltes des Kranken. — Vor dem Zutritt ist ein waschbares Überkleid anzulegen; im Krankenzimmer ist das Essen, Trinken und Rauchen zu verbieten, ferner unnötige Berührungen des Kranken (Küssen), sowie womöglich solche Annäherung, daß man

durch aus Mund und Nase versprühte feinste Tröpfchen getroffen werden kann; nach dem Verlassen sind die Hände zu desinfizieren. — *) Nicht etwa Spritzenhaus, Schule oder Stall, dagegen leerstehende Fabrikräume, Tanzsäle usw. — †) Die Isolierten haben Anspruch auf Entschädigung. — ‡) Durch eine gelbe Tafel mit der Bezeichnung der betreffenden Krankheit und eine gelbe Laterne (vgl. Fig. 1, S. 308).

§ 15—17 regeln Anfertigung und Export von Waren in verseuchten Gegenden; bringen Bestimmungen über Märkte und andere Menschenansammlungen sowie über Schifffahrt und Flößerei; ferner über Schulen, Brunnen, Teiche, Badeanstalten, Bedürfnisanstalten und geben die Möglichkeit zur zwangsweisen Räumung befallener schlechter Wohnungen.

§ 19. Für Gegenstände und Räume, von denen anzunehmen ist, daß sie mit dem Krankheitsstoffe behaftet sind, kann eine Desinfektion¹⁾ angeordnet werden.

Für Reisegepäck und Handelsware ist bei Ausbruch, Cholera und Gelbfieber die Anordnung der Desinfektion nur dann zulässig, wenn die Annahme, daß die Gegenstände mit dem Krankheitsstoffe behaftet sind, durch besondere Umstände begründet ist.

Ist die Desinfektion nicht ausführbar oder im Verhältnis zum Werte der Gegenstände zu kostspielig, so kann die Vernichtung angeordnet werden.

¹⁾ Über die Ausführung vgl. das vorhergehende Kapitel. — Der Paragraph gibt der Behörde die Möglichkeit der gründlichen Desinfektion von Wohnungen. — Für Reisegepäck und Handelswaren treten strenge Bestimmungen nur gegen Flecktyphus, Pest und Pocken in Kraft, da hier eine unbemerkte Verschleppung leichter ist. Die Verordnungen waren noch bis in die neueste Zeit weit rigoröser; mit Rücksicht auf den Verkehr sowie auf unsere bessere Kenntnis von dem Sitze der Krankheitserreger konnten sie in den letzten Jahrzehnten bedeutend gemildert werden.

§ 20. Zum Schutze gegen Pest können Maßregeln zur Vertilgung und Fernhaltung von Ratten, Mäusen und anderem Ungeziefer angeordnet werden¹⁾.

¹⁾ Die Beulenpest ist eine Rattenseuche, deren Erreger durch Ungeziefer, und zwar durch Flöhe auf den Menschen übertragen wird. Daß Fleckfieber durch Läuse übertragen wird, war damals noch unbekannt. — Auch hier können ansteckungsverdächtige Personen isoliert und die Wohnungen bei der Desinfektion entlaust werden.*

§ 21 regelt das Leichenwesen.

§ 23. Die zuständige Landesbehörde kann die Gemeinden oder die weiteren Kommunalverbände dazu anhalten, diejenigen Einrichtungen, welche zur Bekämpfung der gemeingefährlichen Krankheiten notwendig sind, zu treffen. . . .

§ 24—26 gibt dem Bundesrat Vollmacht, Maßnahmen gegen die Einschleppung auf dem Seewege zu treffen.

§ 28—34. Entschädigungen.

§ 35. Die dem allgemeinen Gebrauche dienenden Einrichtungen für Versorgung mit Trink- oder Wirtschaftswasser und für Fortschaffung der Abfallstoffe sind fortlaufende durch staatliche Beamte zu überwachen.

Die Gemeinden sind verpflichtet, für die Beseitigung der vorgefundenen gesundheitsgefährlichen Mißstände Sorge zu tragen. Sie können nach Maßgabe ihrer Leistungsfähigkeit zur Herstellung von Einrichtungen der im Abs. 1 bezeichneten Art, sofern dieselben zum

Schutze gegen übertragbare Krankheiten erforderlich sind, jederzeit angehalten werden¹⁾

¹⁾ Auf Grund dieser beiden wichtigen Paragraphen (23 und 35) können Gemeinden, deren Wasserversorgung mangelhaft ist, zu einer einwandfreien zentralen Wasserversorgung gerichtlich gezwungen werden, was auch bereits geschehen ist. — Das Schließen verdächtiger Brunnen erfolgt auf Grund von § 17; in Zeiten, wo keine Epidemie droht, auf Grund eines anderen Gesetzes (vgl. S. 319).

Weitere Paragraphen enthalten Bestimmungen über Entschädigungen, Strafen und Ausführung des Gesetzes.

II. Impfgesetz vom 8. April 1874.

§ 1. Der Impfung mit Schutzpocken soll unterzogen werden:

1. jedes Kind vor dem Ablaufe des auf sein Geburtsjahr folgenden Kalenderjahres¹⁾, sofern es nicht nach ärztlichem Zeugnis die natürlichen Blattern überstanden hat;

2. jeder Zögling einer öffentlichen Lehranstalt oder einer Privatschule, mit Ausnahme der Sonntags- und Abendschulen, innerhalb des Jahres, in welchem der Zögling das 12. Lebensjahr zurücklegt, sofern er nicht nach ärztlichem Zeugnis in den letzten 5 Jahren die natürlichen Blattern überstanden hat oder mit Erfolg geimpft worden ist.

¹⁾ Nach Abs. 1 braucht also kein Kind schon in den ersten Monaten nach der Geburt geimpft zu werden; doch steht nichts im Wege, wenn es der Arzt für kräftig genug hält. Abs. 2 fordert nicht allgemein die Impfung der 11jährigen, da eine Kontrolle darüber nicht möglich wäre. Andere Staaten haben übrigens dreimaligen Impfwang (Frankreich) oder fordern die Wiederholung der Impfung durch das ganze Leben in periodischen Abständen (Japan). Deutschland ist nicht so stark von den Pocken bedroht, daß letzteres nötig wäre; doch werden die beim Militär neu eintretenden Mannschaften stets nochmals geimpft. Die sehr notwendige systematische Impfung des Krankenpflegepersonals ist leider nicht vorgesehen.

Weitere Paragraphen ordnen an, daß wegen Kränklichkeit die Impfung verschoben werden kann. Ist die Impfung erfolglos geblieben, so ist sie zu wiederholen. Nur Ärzte sind berechtigt, Impfungen vorzunehmen. Am 6.—8. Tag sind die Kinder dem Arzte zur Revision vorzustellen. Wer sein Kind der Impfung entzieht, wird bestraft und erhält dann eine neue Aufforderung, es impfen zu lassen; ist dies erfolglos, so folgt eine neue Strafe usw.

III. Von anderen Seuchengesetzen sei hier nur das preußische Seuchengesetz (Gesetz betreffend die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten vom 28. August 1905)

näher besprochen; die neueren Gesetze und Verordnungen der anderen Bundesstaaten stimmen mit ihm oft wörtlich überein.

§ 1—5 macht anzeigepflichtig jede Erkrankung und jeden Todesfall an Diphtherie; übertragbarer Genickstarre; Kindbettfieber; Trachom; Rekurrens; übertragbarer Ruhr; Scharlach; Typhus; Milzbrand; Rotz; Tollwut, sowie Bißverletzungen durch tolle oder der Tollwut verdächtige Tiere; Fleisch-, Fisch- und Wurstvergiftung; ferner jeden Todesfall an Lungen- und Kehlkopftuberkulose. — Die Anzeige hat binnen 24 Stunden zu erfolgen; verpflichtet sind dieselben Personen wie im Reichsseuchengesetz. Vgl. die Anmerkungen zu den §§ 1—5.

Eine Anzeige für Verdacht dieser Krankheiten ist nicht obligatorisch, ein großer Mangel des Gesetzes! Zahlreiche gewissenhafte Ärzte pflegen trotzdem auch Verdachtsfälle, namentlich von Typhus und Kindbettfieber zu melden, damit der Kreisarzt entsprechende Vorkehrungen gegen Weiterverbreitung treffen kann. Auch andere Krankheiten können vorübergehend anzeigepflichtig gemacht werden, wie es z. B. mit der Poliomyelitis geschehen ist.

§ 6. Auf Erkrankungen, Verdacht der Erkrankungen und Todesfälle an Kindbettfieber, Typhus (Unterleibstyphus) sowie auf Erkrankungen und Todesfälle an Genickstarre, übertragbares Rückfallfieber, Ruhr, übertragbarer, Milzbrand, Rotz, Tollwut, Bißverletzungen durch tolle oder der Tollwut verdächtige Tiere, Fleisch-, Fisch- und Wurstvergiftung, Trichinose, finden die in den §§ 6—10 des Reichsgesetzes enthaltenen Bestimmungen über die Ermittlung der Krankheit entsprechende Anwendung. Befindet sich jedoch der Kranke in ärztlicher Behandlung, so ist dem beamteten Arzte der Zutritt untersagt, wenn der behandelnde Arzt erklärt, daß von dem Zutritt des beamteten Arztes eine Gefährdung der Gesundheit und des Lebens des Kranken zu befürchten ist. Vor dem Zutritt des beamteten Arztes ist dem behandelnden Arzt Gelegenheit zu dieser Erklärung zu geben.

Außerdem ist bei Kindbettfieber oder Verdacht desselben dem beamteten Arzt der Zutritt nur mit Zustimmung des Haushaltungsvorstandes gestattet.

Auch kann bei Typhus- oder Rotzverdacht eine Öffnung der Leiche polizeilich angeordnet werden, insoweit der beamtete Arzt dies zur Feststellung der Krankheit für erforderlich hält.

Bei Diphtherie, Körnerkrankheit oder Scharlach hat die Ortspolizeibehörde nur die ersten Fälle ärztlich feststellen zu lassen und dies auch nur dann, wenn sie nicht von einem Arzt angezeigt sind.

Wenn also Meldung erstattet ist oder der beamtete Arzt sonstwie Kenntnis von den genannten Krankheiten erhalten hat, hat er in derselben Weise vorzugehen wie bei den Krankheiten des Reichsseuchengesetzes (s. darüber S. 311). Bemerket sei ausdrücklich, daß dies auch für Typhus- und Kindbettfieberverdacht gilt, obwohl diese nicht anzeigepflichtig sind. Der Hauptunterschied ist, daß es dort von seinem Ermessen abhängt, ob er mit Rücksicht auf den Zustand des Kranken diesen persönlich sehen will, hier dagegen die Entscheidung bei dem behandelnden Arzte liegt. Diphtherie, Körnerkrankheit und Scharlach werden nicht so streng behandelt wie die anderen; Tuberkulose ist leider überhaupt nicht genannt.

§ 7 gibt der Regierung Vollmacht, auch andere Krankheiten ausnahmsweise ebenso zu behandeln.

III. Schutzmaßregeln.

§ 8. Zur Verhütung der Verbreitung der nachstehend genannten Krankheiten können polizeilich angeordnet werden bei¹⁾:

1. Diphtherie: Absonderung kranker Personen, jedoch mit der Maßgabe, daß die Überführung von Kindern in ein Krankenhaus oder in einen anderen geeigneten Unterkunftsraum gegen den Widerspruch der Eltern nicht angeordnet werden darf, wenn nach Ansicht des beamteten Arztes oder des behandelnden Arztes eine ausreichende Absonderung in der Wohnung sichergestellt ist; Verkehrsbeschränkungen für das berufsmäßige Heilpersonal; Überwachung der gewerbsmäßigen Herstellung, Behandlung und Aufbewahrung sowie des Vertriebes von Gegenständen, welche geeignet sind, die Krankheit zu verbreiten²⁾, nebst den zur Verhütung der Verbreitung der Krankheit erforderlichen Maßregeln mit der Maßgabe, daß diese Anordnungen nur für Ortschaften zulässig sind, welche von der Krankheit befallen sind; Fernhaltung von Schul- und Unterrichtsbesuche; Desinfektion; Vorsichtsmaßregeln bezüglich der Leichen.

2. Genickstarre, übertragbarer: Absonderung kranker Personen
Desinfektion.

3. Kindbettfieber: Verkehrsbeschränkungen für Hebammen und Wochenbettpflegerinnen, Desinfektion.

Ärzte sowie andere die Heilkunde gewerbsmäßig betreibende Personen haben in jedem Falle, in welchem sie zur Behandlung einer an Kindbettfieber Erkrankten zugezogen werden, unverzüglich die bei derselben tätige oder tätig gewesene Hebamme zu benachrichtigen.

Hebammen oder Wochenbettpflegerinnen, welche bei einer an Kindbettfieber Erkrankten während der Entbindung oder im Wochenbett tätig sind, ist während der Dauer der Beschäftigung bei der Erkrankten und innerhalb einer Frist von 8 Tagen nach Beendigung derselben jede anderweitige Tätigkeit als Hebamme oder Wochenbettpflegerin untersagt. Auch nach Ablauf der 8tägigen Frist ist eine Wiederaufnahme der Tätigkeit nur nach gründlicher Reinigung und Desinfektion ihres Körpers, ihrer Wäsche, Kleidung und Instrumente nach Anweisung des beamteten Arztes gestattet. Die Wiederaufnahme der Berufstätigkeit vor Ablauf der 8tägigen Frist ist jedoch zulässig, wenn der beamtete Arzt dies für unbedenklich erklärt.

4. Körnerkrankheit (Granulose, Trachom): Beobachtung kranker und krankheitsverdächtiger Personen, Meldepflicht, Desinfektion³).

5. Lungen- und Kehlkopftuberkulose: Desinfektion.

6. Rückfallfieber (Febris recurrens): Beobachtung kranker Personen, Meldepflicht, Absonderung kranker Personen, Kennzeichnung der Wohnungen und Häuser, Verkehrsbeschränkungen für das berufsmäßige Pflegepersonal, Verbot oder Beschränkung der Ansammlung größerer Menschenmengen, sobald die Krankheit einen epidemischen Charakter angenommen hat, Überwachung der Schifffahrt, Fernhaltung von dem Schul- und Unterrichtsbesuche, Räumung von Wohnungen und Gebäuden, Desinfektion⁴).

7. Ruhr, übertragbarer (Dysenterie): Absonderung kranker Personen, Verbot oder Beschränkung der Ansammlung größerer Menschenmengen, sobald die Krankheit einen epidemischen Charakter angenommen hat, Fernhaltung von dem Schul- und Unterrichtsbesuche, Verbot oder Beschränkung der Benutzung von Wasserversorgungsanlagen usw., Räumung von Wohnungen und Gebäuden, Desinfektion, Vorsichtsmaßregeln bezüglich der Leichen.

8. Scharlach: wie zu Nr. 1.

9. Syphilis, Tripper und Schanker, bei Personen, welche gewerbsmäßig Unzucht treiben: Beobachtung kranker, krankheits- oder ansteckungsverdächtiger Personen, Absonderung kranker Personen³).

10. Typhus (Unterleibstyphus): Beobachtung kranker Personen, Meldepflicht, Absonderung kranker Personen, Kennzeichnung der Wohnungen und Häuser, Verkehrsbeschränkungen für das berufsmäßige Pflegepersonal, Überwachung der gewerbsmäßigen Herstellung, Behandlung und Aufbewahrung sowie des Vertriebes von Gegenständen, welche geeignet sind, die Krankheit zu verbreiten²), nebst den zur Verhütung der Verbeitung der Krankheit erforderlichen Maßregeln, mit der in Nr. 1 bezeichneten Maßgabe, Verbot oder Beschränkung der Ansammlung größerer Menschenmengen, sobald die Krankheit einen epidemischen Charakter angenommen hat, Fernhaltung von dem Schul- und Unterrichtsbesuche, Verbot oder Beschränkung der Benutzung von Wasserversorgungsanlagen usw., Räumung von Woh-

nungen und Gebäuden, Desinfektion, Vorsichtsmaßregeln bezüglich der Leichen.

11. Milzbrand: Überwachung der gewerbsmäßigen Herstellung, Behandlung und Aufbewahrung sowie des Vertriebes von Gegenständen, welche geeignet sind, die Krankheit zu verbreiten, nebst den zur Verhütung der Verbreitung der Krankheit erforderlichen Maßregeln, mit der in Nr. 1 bezeichneten Maßgabe, Desinfektion, Vorsichtsmaßregeln bezüglich der Leichen.

12. Rotz: Beobachtung kranker Personen, Absonderung kranker Personen, Desinfektion, Vorsichtsmaßregeln bezüglich der Leichen.

13. Tollwut: Beobachtung gebissener Personen, Absonderung kranker Personen.

Erkrankungsfälle, in welchen Verdacht von Kindbettfieber (Nr. 3), Rückfallfieber (Nr. 6), Typhus (Nr. 10) und Rotz (Nr. 12) vorliegt, sind bis zur Beseitigung dieses Verdachtes wie die Krankheit selbst zu behandeln).

¹⁾ Wegen anderer Krankheiten vgl. § 11. Während beim RG. dem beamteten Arzte zur Bekämpfung der Seuche zahlreiche Mittel zur Verfügung stehen (§§ 12—21), sind in dem PrG. immer nur einzelne genannt, die angewandt werden dürfen, je nach Übertragungsmodus und Gefährlichkeit im Verhältnis zur Belästigung des Publikums. — ²⁾ Anfertigung von Waren in der Heimarbeit, wenn in der Wohnung ein Kranker liegt; Milchhandel, Austragen von Brot, Zeitungen usw. — ³⁾ Ferner zwangsweise Behandlung; vgl. § 9. — ⁴⁾ Die Übertragbarkeit durch Läuse war bei Erlaß des Gesetzes noch nicht sichergestellt.

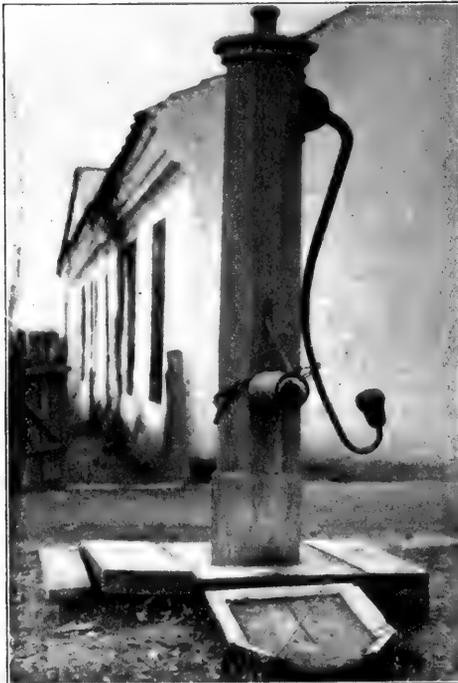


Fig. 2.

§ 9. Personen, welche an Körnerkrankheit leiden, können, wenn sie nicht glaubhaft nachweisen, daß sie sich in ärztlicher Behandlung befinden, zu einer solchen zwangsweise angehalten werden.

Bei Syphilis, Tripper und Schanker kann eine zwangsweise Behandlung der erkrankten Personen, sofern sie gewerbsmäßig Unzucht treiben, angeordnet werden, wenn dies zur wirksamen Verhütung der Ausbreitung erforderlich erscheint.

§ 10. Bestimmungen über obligatorische Leichen-schau.

Nach § 11 des Gesetzes können auch diese Maßnahmen von der Regierung auf andere ansteckende Krankheiten ausgedehnt werden.

Die weiteren Abschnitte des Gesetzes behandeln die Entschädigungen und die Verteilung der daraus erwachsenen Kosten.

IV. Weitere Befugnisse sind der Polizei durch andere Gesetze gegeben. So bestimmt z. B. für Preußen das Allgemeine Landrecht, § 10, Teil II, Titel 17: Die nötigen Anstalten zur Erhaltung der öffentlichen Ruhe, Sicherheit und Ordnung und zur Abwendung der dem Publico oder einzelnen Mitgliedern derselben bevorstehenden Gefahren zu treffen, ist das Amt der Polizei. Dazu bestimmt das **Gesetz über die Polizeiverwaltung** vom 11. März 1850: Zu den Gegenständen der ortspolizeilichen Vorschriften gehören ... f) Sorge für Leben und Gesundheit.

Auf Grund dieses Gesetzes können Brunnen geschlossen werden (Fig. 2), und zwar nicht nur wenn nachweislich durch sie eine Krankheit, z. B. Typhus, verbreitet worden ist, sondern auch, wenn die Möglichkeit vorliegt, daß es in Zukunft geschehen könnte, selbst wenn zurzeit das Wasser einwandfrei ist. Zahlreiche gerichtliche Urteile haben diese Auffassung bestätigt.

V. In Kriegszeiten können auf Grund des Gesetzes über den Belagerungszustand alle Maßnahmen verschärft sowie neue eingeführt werden.

Beispiel: Konstatiert ein Arzt einen Fall eines der sechs im Reichsseuchengesetz genannten Krankheiten, z. B. einen Cholerafall, oder auch nur einen Verdachtsfall, so hat er bei der Polizei mündlich oder schriftlich Anzeige zu machen (§ 1). Die Polizei gibt diese an den beamteten Arzt weiter (§ 6), der sich mit dem Kollegen ins Benehmen setzt (§ 7 Anm. 3) und sich, wenn es sich um erste Fälle handelt, an Ort und Stelle begibt und Ermittlungen anstellt über Art, Stand und Umfang der Krankheit, Proben zur bakteriologischen Untersuchung entnimmt und sie mit gleichzeitiger telegraphischer Benachrichtigung an das betreffende bakteriologische Untersuchungsamt absendet. Niemand kann ihm den Zutritt zum Kranken verwehren; jede zur Meldung verpflichtete Person hat ihm auch Rede und Antwort zu stehen (§ 7). Im allgemeinen wird man den Patienten ins Krankenhaus zu bringen suchen, dies darf aber nicht geschehen, wenn der behandelnde Arzt vom Transport eine Verschlimmerung im Befinden des Kranken fürchtet (§ 14). Jedoch ist dann das Haus zu kennzeichnen (§ 14 u. Fig. 1). Anfertigung von Gegenständen in der Hausindustrie usw., Verkauf von Milch, ferner Austragen von Brot, Zeitungen, sowie Schulbesuch sind den Mitbewohnern zu verbieten (§ 15) und oft wird es zweckmäßig sein, die Gesunden im Krankenhaus sämtlich zu isolieren, da sie alle Bazillen aufgenommen haben könnten (§ 14), so daß beim Kranken nur eine Pflegeschwester zurückbleibt, deren Verkehr ebenfalls entsprechend eingeschränkt wird (§ 14 Abs. 5). Die Gesunden bleiben dann isoliert, bis eine mindestens dreimalige bakteriologische Untersuchung ergeben hat, daß sie frei von Choleravibrionen sind. Auch sonst kann die Wohnung geräumt werden (§ 18). Verdächtige Brunnen sind zu schließen (§ 17). Wird der Kranke ins Krankenhaus gebracht, so wird davon Anzeige gemacht (§ 1 Abs. 2), dann desinfiziert (§ 19) und die erwähnten beschränkenden Maßnahmen aufgehoben. Stirbt er, so ist nochmals Meldung zu machen (§ 1 Abs. 1).

(Preußen.) Konstatiert ein Arzt einen Typhusfall, so hat er ebenfalls Anzeige zu machen; bei Typhusverdacht ist er gesetzlich nicht dazu verpflichtet, wird es aber doch tun. Der Kreisarzt verfährt wie oben, doch hat er keinen Zutritt zum Patienten, wenn es der behandelnde Arzt für schädlich für diesen hält. Dann können dieselben Maßnahmen

wie oben angeordnet werden, nur daß die Gesunden, selbst wenn sie nachweislich Bazillenträger sind, nicht isoliert werden können; dagegen können sie (nach § 23 der Ausführungsbestimmungen) zur Befolgung der erforderlichen Desinfektionsmaßnahmen angehalten werden und sind mit den Kranken in ein von dem beamteten Arzte zu führende Verzeichnis aufzunehmen. — Fast das gleiche ist bei Diphtherie, Scharlach, Rekurrens usw. der Fall.

Die Gesetze der außerdeutschen Staaten sind, soweit sie neueren Datums sind, oft ähnlich; manchmal sind sie milder, manchmal strenger; oft beruht die Strenge auf veralteten Ansichten über die Krankheitsübertragung und artet in der Praxis gegenüber anderen Staaten manchmal bis zur Schikane aus, für die sich der betroffene Staat mit anderen Schikanen rächt. Um ein derartiges unleidiges Verhältnis nach Möglichkeit zu verhindern, hat man Sanitätskonventionen getroffen. Diese haben noch einen anderen Zweck: die Seuchen sind der gemeinsame Feind und zu ihrer Bekämpfung haben sich auch Staaten, die sonst nur in „korrekten Beziehungen“ zueinander stehen, zusammengetan. Solche internationale Sanitätskonventionen werden seit langer Zeit in gewissen Abständen abgeschlossen; die letzte ist die Pariser Konvention vom Jahre 1904, deren Hauptinhalt folgender ist:

Die an der Konvention beteiligten Staaten verpflichten sich, einander jeden in ihren Gebieten vorkommenden Ausbruch von Pest und Cholera zu melden unter Angabe des Ortes, des Datums, der Zahl der Fälle, der getroffenen Maßnahmen, bei Pest auch der Rattensterblichkeit. Die Mitteilungen sind jede Woche von neuem zu machen. Bei Meldung nur eines Falles werden die anderen Staaten den Bezirk noch nicht für verseucht erklären, sondern erst wenn sich ein Herd gebildet hat; sind 5 Tage seit der Isolierung oder dem Tode verflossen und ist kein neuer Fall hinzugekommen, so gilt der Bezirk nicht mehr für verseucht.

Gegen die Verschleppung der Krankheiten durch Waren sind folgende Maßnahmen vorgesehen: Eine Desinfektion kann ohne weiteres stattfinden bei Leibwäsche, getragenen Kleidern, benutzten Betten, Lumpen außer den gepreßten; ebenso kann ihre Einfuhr verboten werden. Andere Gegenstände werden nur desinfiziert oder zurückgewiesen, wenn der Verdacht vorliegt, daß sie infiziert sind, ebenso das Gepäck der Reisenden. Sind die Waren durch Ratten stark besudelt oder ist ein Rattensterben an Bord vorgekommen, so können sie desinfiziert oder vernichtet werden.

Reisende, die zu Land kommen, werden nur einer Überwachung unterstellt; an der Grenze dürfen sie nur zurückgehalten werden, wenn sie Symptome von Pest und Cholera zeigen.

Die Schiffe werden in drei Gruppen eingeteilt: in infizierte, welche innerhalb der letzten 7 Tage einen Fall an Bord hatten, verdächtige, bei denen dies unterwegs, aber vor längerer Zeit war, reine, welche zwar von einem infizierten Hafen kommen, selbst aber keinen Fall an Bord hatten. — Die Passagiere können entweder isoliert und beobachtet oder freigelassen und nur vom Arzte überwacht werden. Ferner erfolgt entsprechende Desinfektion und Rattenvertilgung. Verdächtige Schiffe werden ähnlich behandelt. Dagegen werden Passagiere und Mannschaften reiner Schiffe nur bis zu 5 Tagen nach der Abfahrt

von dem verseuchten Orte überwacht und die Räume entrattet. Das Ausschiffen von Waren ist auf allen Schiffen gestattet; sie werden wie die Effekten des Reisenden an der Landgrenze behandelt. Bei Cholera kann die Desinfektion des Bilgewassers und der Fäkalien gefordert werden. — Bei Auswandererschiffen können diese Maßnahmen verschärft werden.

Ferner haben sich die Staaten zwecks Bekämpfung der Einschleppung der Seuchen aus dem Orient zusammengetan. Die aus Mekka zurückkehrenden Passagiere werden an der Insel Camaran durch Ärzte inspiziert und entweder durchgelassen oder — bei infizierten Schiffen — in eine 5- (Cholera) resp. 7 (Pest) tägige Landquarantäne gegeben. Auch auf der Fahrt nach Mekka sind gewisse Beschränkungen vorhanden. — Dem Conseil sanitaire maritime d'Égypte und dem Conseil supérieur de santé de Constantinople liegt die Durchführung der Maßnahmen ob.

Literatur.

- Veröffentlichungen des Kaiserl. Gesundheitsamtes. Berlin, Springer.
Kirchner, Die gesetzlichen Grundlagen der Seuchenbekämpfung im Deutschen Reiche. Jena, Gust. Fischer.
Schmedding, Die Gesetze, betreffend Bekämpfung ansteckender Krankheiten. Münster, Aschendorff.
Anweisung zur Bekämpfung der Cholera usw. Berlin, Springer. (Reichsseuchengesetz.)
Anweisungen zur Ausführung des Gesetzes, betreffend die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten. Berlin, Schötz (für Preußen).
Kißkalt, Medizinalwesen und Medizinalgesetzgebung am Anfang des 20. Jahrhunderts. Vierteljahrsschrift f. öffentl. Gesundheitspflege 1912 ff.
Förster, Die Kosten der Seuchenbekämpfung und ihre Verteilung nach preußischem Recht. Berlin 1913.

Methodik.

Von

Professor Dr. **R. Scheller**,

Breslau.

Mit 39 Figuren im Text.

I. Kapitel.

Das Mikroskop.

Mikroskopfabriken: C. Zeiss-Jena, E. Leitz-Wetzlar, E. Winkel-Göttingen, C. Reichert-Wien, E. Hartnack-Potsdam, W. u. H. Seibert-Wetzlar u. a.

Das Mikroskop besteht aus 1. Stativ, 2. optisches System und 3. Beleuchtungsapparat.

1. Das Stativ.

Der Objektstisch muß so groß gewählt werden, daß bei Untersuchung von Petrischalenkulturen noch die mittleren Partien ins Gesichtsfeld des Mikroskops zu liegen kommen: also mindestens mit einem Durchmesser von 9 cm. Zu empfehlen sind zentrierbare Objektstische, welche es gestatten, Objektteile, die in der Peripherie des Gesichtsfeldes oder außerhalb des Gesichtsfeldes liegen, in seine Mitte zu bringen.

Bewegliche Objektstische oder Kreuztische (s. Fig. 1) ermöglichen eine genaue Durchmusterung des ganzen Präparates und eine leichte oftmalige Einstellung jeder beliebigen Stelle des Präparates. Außer für kompliziertere Untersuchungen sind sie entbehrlich.

Zur Beobachtung der Objekte — z. B. lebender Bakterien — bei konstanten höheren Temperaturen werden angewandt heizbare Objektstische und Mikroskopbrutschränke (s. Fig. 2). Bei letzteren besteht eine Wand des Kastens, um die Beleuchtung fürs Mikroskopieren zu gestatten, aus Glas; bei lichtempfindlichen Objekten muß aber zu Zeiten, wo nicht mikroskopiert wird, diese Wand lichtdicht verschlossen werden.

Der „Tubus“, an welchem das optische System angebracht wird, besteht aus zwei Röhren, von denen die obere in der unteren verschiebbar ist; für photographische Zwecke wird die untere Röhre — Abhaltung störender Reflexe, Benutzung schwacher Systeme ohne Okular — besonders weit angefertigt.

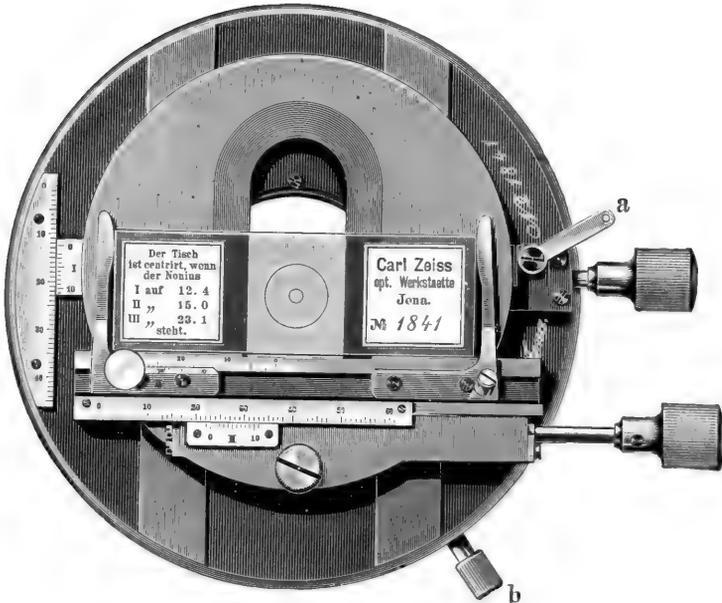


Fig. 1. Beweglicher Objektisch.

Das obere Rohr, der „Tubusauszug“, besitzt eine Millimeterkala, durch welche man das Okular in eine optimale Entfernung vom Objektiv bringen kann, welche z. B. bei Zeissmikroskopen 160 mm, bei Leitzmikroskopen 170 mm beträgt; wird diese Länge überschritten, werden die Bilder zwar größer, aber schlechter.

Das Objektiv muß genau so gestellt werden, daß die Entfernung der Objekte genau der Brennweite des Systems entspricht (Fokalabstand). Zu dieser Einstellung des Objektivs hat jedes Stativ, das auch bakteriologischen Zwecken dienen soll, 1. den groben Trieb und 2. die Mikrometerschraube.

Bei schwachen Objektiven genügt der grobe Trieb, bei starken Objektiven muß man neben dem groben Trieb zum Zwecke der feineren Einstellung auch die Mikrometerschraube folgendermaßen benutzen:

Man bringe das Auge seitlich in die Höhe des Objekt-

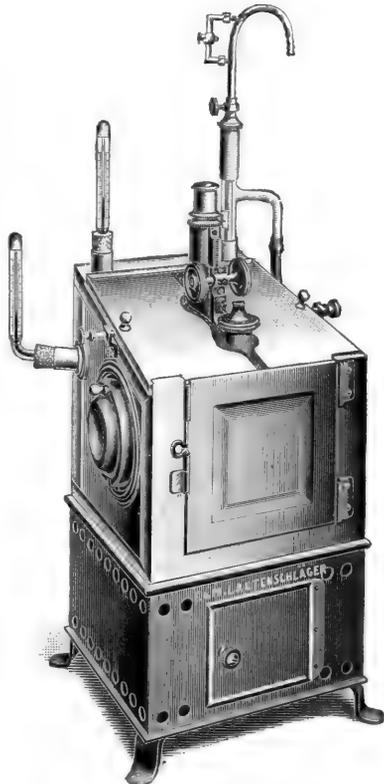


Fig. 2. Mikroskopbrutschrank.

tisches, stelle zunächst mit dem groben Triebe das Objektiv um ein geringes tiefer ein, als es der Brennweite des Objektivs entspricht; dann sehe man durch das Mikroskop und bringe so unter Leitung des mikroskopierenden Auges durch Höferschrauben mittels der Mikrometerschraube das Objektiv in den richtigen Abstand, der dann erreicht ist, wenn das mikroskopische Bild am deutlichsten erscheint.

Wichtig ist für bakteriologische Zwecke die Revolvervorrichtung, welche zum Anbringen und schnellen Auswechseln der Objektive dient.

2. Das optische System.

Das optische System besteht aus Objektivlinsen und Okularlinsen. Das optische Prinzip des Mikroskops zeigt Fig. 4 (Text s. S. 327).

Die Objektivlinsen sind Linsen verschiedener Form und verschiedener Glasart, welche optisch homogen miteinander verbunden sind und in dem Objektiv gefaßt sind.

Wir unterscheiden achromatische Objektive und apochromatische Objektive; die apochromatischen Objektive sind insofern vorzuziehen, als das sogenannte sekundäre Spektrum bei ihnen vermieden wird und deshalb ihre Bilder farbenrein sind.

Die achromatischen Linsen aber, welche bedeutend billiger sind, genügen für die meisten Zwecke; will man für feinere Zwecke, so z. B. fürs Photographieren, die allenfalls auftretenden sekundären Spektren — die für gewöhnliche Untersuchungen nicht sonderlich stören — vermeiden, so braucht man nur unter Zuhilfenahme des Zettnowschen Lichtfilters monochromatisches Licht zu erzeugen.

Für bakteriologische Zwecke unentbehrlich ist die Ölimmersion, auch homogene Immersion genannt. (Das Tauchsystern von de Amici 1850 benutzte das nicht homogene Wasser als Tauchflüssigkeit; die erste homogene Immersion schuf Stephenson; die Vervollkommnung dieser Systeme verdanken wir Abbe; die ersten Ölimmersionen wurden von C. Zeiss hergestellt.) Homogen ist die Immersion in Zedernöl — dies ist das ausschließlich angewandte Immersionsöl — deshalb, weil Zedernöl denselben Brechungsindex wie Glas hat. Wenn noch, wie notwendig, die Objekte zwischen Objektträger und Deckglas ebenfalls in eine Flüssigkeit von dem Brechungsindex des Glases eingebettet werden (Kanadabalsam, Zedernöl), so gelangen die Lichtstrahlen ungebrochen und deshalb unabgelenkt von dem Objekte durch Einbettungsflüssigkeit, Deckglas und Immersionsöl in die Frontlinse. Ist andernfalls zwischen Objektiv und Deckglas Luft oder Wasser, also Medien von einem kleineren Brechungsindex, so werden die von dem Objekte kommenden Strahlen beim Durchtritt durch diese Medien abgelenkt; es tritt deshalb nur ein Teil jenes Strahlenkegels, der bei der Ölimmersion in das Objektiv gelangt, in die Objektive der Trockensysteme oder Wasserimmersionen (s. Fig. 3). Bei den achromatischen Systemen sind die Brennweiten in englischen Zollen angegeben. 0,1 englischer Zoll ist gleich 2,8—3 mm, eine Ölimmersion mit der gleichen Bezeichnung $\frac{1}{10}$ hat also eine Brennweite von 2,8—3 mm, mit $\frac{1}{12}$ eine solche von 1,8—2 mm, $\frac{1}{16}$ eine solche von 1,6 mm. Die Apochromatenbrennweiten werden in Millimeter angegeben. Am ge-

bräuchlichsten sind achromatische Immersionen $1/12$ und Apochromatische Immersionen 2 mm.

Bevor auf die Vorteile der homogenen Immersion gegenüber den starken Trockensystemen eingegangen wird, müssen zunächst die Begriffe des Auflösungsvermögens und der numerischen Apertur eines Objektivs in Kürze erläutert werden.

Die Fähigkeit einer Linse, kleinste Objektteilchen dem Auge oder der photographischen Platte im Bilde sichtbar zu machen — das ist das Auflösungsvermögen der Linse — wird gemessen durch die kleinste Entfernung zweier Strukturteilchen, die noch voneinander getrennt im Bilde sichtbar werden. Diese Entfernung wird um so

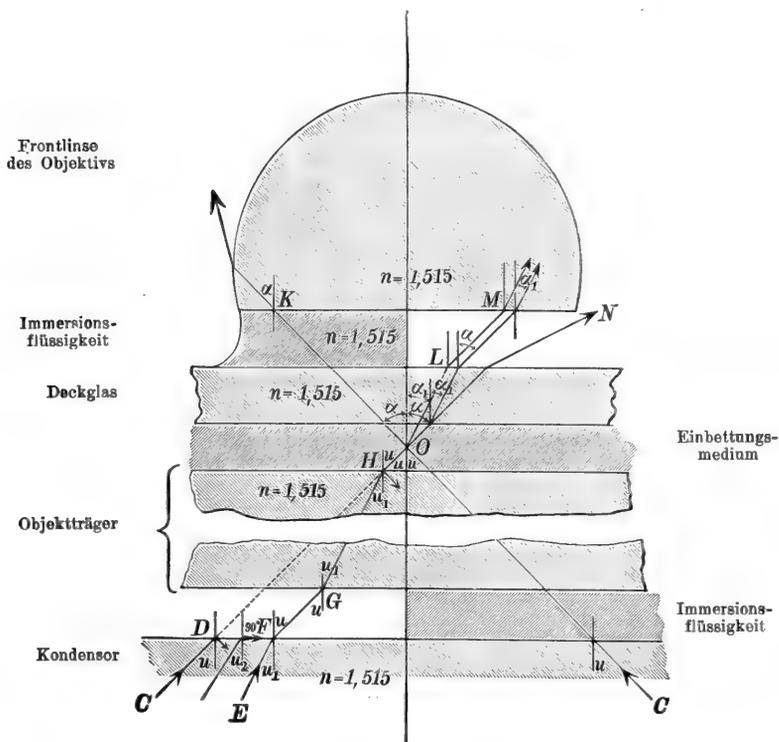


Fig. 3. Darstellung des Ganges der Lichtstrahlen bei Trockensystemen und homogenen Immersionen.

kleiner, d. h. das Auflösungsvermögen um so größer, je kürzer die Wellenlänge des angewandten Lichtes ist — daher die stärkere Auflösung durch blaues Licht — und je größer die sogenannte numerische Apertur des Systems ist.

Die numerische Apertur des Objektivs hängt ab von den Strahlen, die, vom Objekt ausgehend, noch in das Objektiv gelangen können und von den Brechungsexponenten, welchen das zwischen Objekt und Linse eingeschaltete Medium besitzt, und zwar können wir die Apertur definieren als Produkt des Brechungsexponenten (n) mit dem Sinus des Winkels, den der äußerste Randstrahl mit der Achse des Objektivs bildet (α) (s. Fig. 3).

$$\text{Numerische Apertur} = n \cdot \sin. \alpha.$$

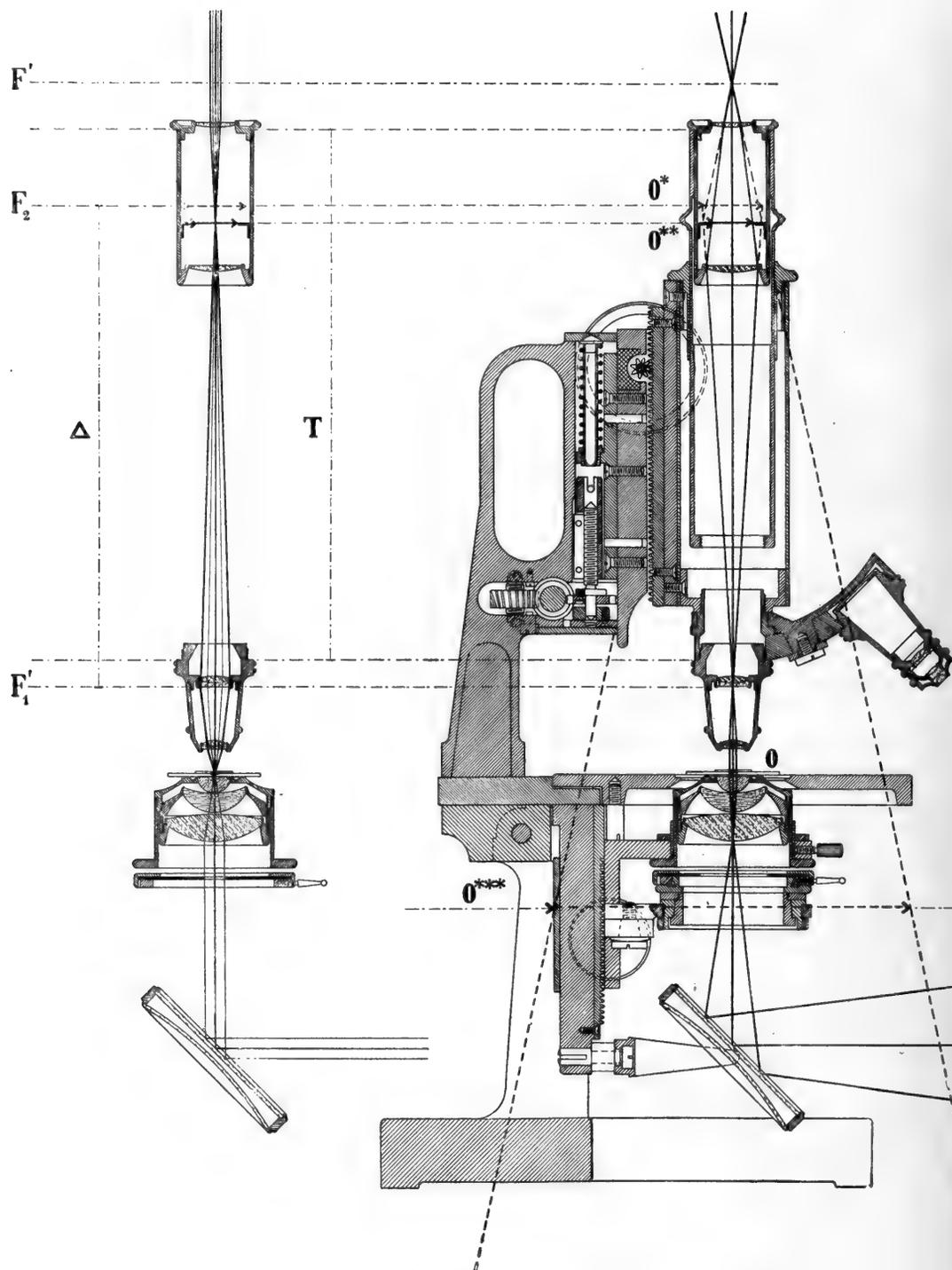


Fig. 4. Der Strahlengang im Mikroskope.

Nun ist der Brechungsexponent der Luft bei Trockenlinsen gleich 1, der Brechungsexponent des Wassers gleich 1,33, der Brechungsexponent des Zedernöls gleich 1,52.

Überdies ist der Öffnungswinkel der Strahlen, die vom Objekte bei Einschaltung von Luft oder Wasser, noch ins Objektiv gelangen, kleiner als jener bei Anwendung des homogenen Systems (s. Fig. 3).

Daher ist die numerische Apertur des homogenen Systems = 1,52 $\sin. a$ größer als die numerische Apertur optisch gleichstarker Trockensysteme und Wasserimmersionen.

Demzufolge ist das Auflösungsvermögen der homogenen Immersionen ein größeres als jenes der Trockensysteme und Wasserimmersionen.

Außerdem ist bei homogenen Immersionen die Lichtintensität, welche dem Quadrate der Apertur proportional ist, eine größere und ein weiterer Vorzug ist es, daß hier die Deckglasdicke keine Rolle spielt.

Bei stärkeren Trockensystemen sind stets Deckgläser von bestimmter Dicke (0,16—0,18 mm) zu verwenden. Das Weglassen des Deckglases oder die Verwendung von Deckgläsern anderer Dicke beeinträchtigen hier die Güte des Bildes, wenn nicht, wie es neuestens geschieht, an diesen stärkeren Trockenobjektiven Korrekturen angebracht sind.

Von Okularen werden gewöhnlich Huygenssche Okulare verwendet, und zwar mit 4—12facher Vergrößerung. Es muß gewarnt werden, zu starke Okulare zu benutzen, welche zwar die Bilder bedeutend vergrößern, aber gleichzeitig die Fehler des Objektbildes multiplizieren, wodurch die Bilder an Schärfe und auch an Helligkeit verlieren. Meistens werden nur Okulare von 4—8facher Vergrößerung benutzt. Nur bei Apochromaten kann man stärkere Okulare, sogar solche mit über 12facher Vergrößerung, verwenden.

Der Mechanismus der mikroskopischen Wirkung ist kurz folgender (s. Fig. 4): Das Objektiv liefert ein reelles umgekehrtes Bild, das von einer Mattscheibe oder einem Schirm aufgefangen werden kann. In diesem Bilde muß bereits der erstrebte Grad von Auflösungsvermögen erreicht sein. Durch die Okularvergrößerung wird kein größeres Auflösungsvermögen erzielt, es werden also hierdurch nicht mehr Details erreicht, sondern die Bilder werden nur vergrößert, eventuell auch korrigiert (Kompensationsokulare der apochromatischen Systeme).

Die Ölimmersion $1/_{12}$ vergrößert für sich allein 100fach; ein 8fach vergrößerndes Okular, z. B. Leitz 3, erzielt mit ihr eine ungefähre 800fache Vergrößerung, die für die meisten Zwecke genügt. Für mikrophotographische Zwecke verwendet man allgemein eine 1000fache Vergrößerung.

3. Der Beleuchtungsapparat.

Unentbehrlich für bakteriologische Zwecke ist der Beleuchtungsapparat von Abbe: er besteht aus Spiegel, Kondensator und Irisblende (Diaphragma) (s. Fig. 5 und Fig. 6).

Der Spiegel ist auf der einen Seite plan, auf der anderen Seite konkav. Bei Benutzung des Abbesehen Beleuchtungsapparates wird in der Regel der Planspiegel angewandt; bei naher Lichtquelle und schwacher Vergrößerung benutzt man den Hohl-

spiegel oder schaltet unter den Beleuchtungsapparat eine lichtzerstreuende Mattscheibe ein. Der Spiegel muß so gestellt werden, daß bei offener Blende Maximalbeleuchtung erzielt wird. Es wird

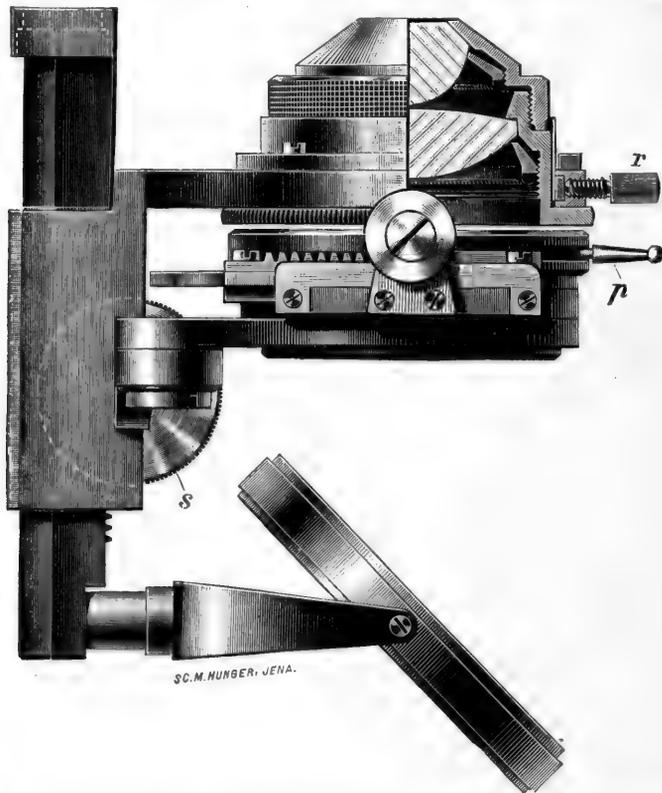


Fig. 5. Schematische Darstellung des Abbeschen Beleuchtungsapparates.



Fig. 6. Der ausklappbare Abbesche Kondensator.

zu diesem Zwecke, bevor man mit der Ölimmersion untersucht, ein schwaches Objektiv eingeschaltet, und der Spiegel so lange verschoben, bis das Gesichtsfeld die größtmögliche Helligkeit hat. Bei Benutzung einer künstlichen Lichtquelle empfiehlt es sich, das Okular

zu entfernen: die optimale Spiegelstellung ist erreicht, wenn das Bild der Lichtquelle bei Durchsicht durch das okularlose Mikroskop genau in der Mitte des Objektivs sichtbar wird.

Der Kondensator, eine aus zwei oder drei oder mehreren Teilen bestehende Linsenkombination vereinigt parallel eintretende Strahlen unmittelbar über seiner obersten Linse; konvergent eintretende Strahlen entsprechend höher. In diese Vereinigung soll das Objekt zu liegen kommen. Zum Ausgleich der verschiedenen Höhe der Strahlenvereinigung ist der Kondensator verstellbar:

Bei Tageslicht (parallele Strahlen) steht der Kondensator hoch.

Bei Lampenlicht (konvergente Strahlen) ist der Kondensator etwas tiefer zu schrauben.

Nach Einstellung des Spiegels versäume man nie den Kondensator in die optimale Stellung zu bringen.

Die Benutzung der Irisblende ist folgende:

1. Ungefärbte Präparate (Strukturpräparate) stets abgebildet, da sonst durch Lichtüberflutung Strukturunterschiede verschwinden:

a) Schwache Vergrößerung: Irisblende bis auf ca. 1 mm schließen;

b) starke Vergrößerung (Ölimmersion): Irisblende ist bis auf ungefähr 3—4 mm Lichtungsdurchmesser zu öffnen.

2. Gefärbte Präparate: Irisblende stets offen, da, je größer die Öffnung, um so mehr das störende Strukturbild verschwindet und um so mehr Details in den Farbenunterschieden hervortreten.

Von **Nebenapparaten des Mikroskops** sind außer den bereits oben besprochenen beweglichen Objektischen, heizbaren Objektischen und Mikroskopbrutschränken noch zu erwähnen verschiedene Systeme von Zeichenapparaten, sodann zur Messung unter dem Mikroskop dienende Mikrometer (Objektmikrometer und Okularmikrometer), das Demonstrationsokular nach Kuznitzky, Objektmarkierer usw.

Die Lichtquelle ist entweder natürliches zerstreutes Tageslicht (direkte Sonnenstrahlen sind zu vermeiden, daher die Fenster der Mikroskopierräume nach Norden zu legen) oder künstliches Licht. Bei Anwendung von künstlichem Licht ist es vorteilhaft, zwischen Mikroskopierlampe und Spiegel eine Schusterkugel, das ist eine mit Wasser gefüllte Glaskugel, oder eine eventuell mit Irisblende versehene Konvexlinse anzubringen.

Das Ultramikroskop und die einfache Dunkelfeldbeleuchtung.

Sowohl bei der Ultramikroskopie als auch bei der einfachen Dunkelfeldbeleuchtung werden Gebilde sichtbar, die beim gewöhnlichen Mikroskopieren, selbst bei Zuhilfenahme der stärksten Systeme jenseits der Grenze der Sichtbarkeit liegen, ultramikroskopische Gebilde.

Dennoch findet bei der Ultramikroskopie und bei der einfachen Dunkelfeldbeleuchtung keine Steigerung des Auflösungsvermögens des Mikroskopes statt; denn eine solche wäre nur nach physikalischen Gesetzen möglich bei Anwendung einer Beleuchtung von kürzerer Wellenlänge oder durch Vergrößerung der Apertur. Es handelt sich hingegen hier nur um eine verbesserte Sichtbarmachung,

welche unabhängig von einer Veränderung des Auflösungsvermögens des Mikroskopes zustande kommt.

Das Prinzip der Ultramikroskopie und der einfachen Dunkel-feldbeleuchtung beruht auf der einfachen und allgemein bekannten Tatsache, daß beleuchtete Gegenstände auf dunklem Hintergrunde besser wahrnehmbar sind als auf einem hellen Hintergrunde. Wählt man daher beim Mikroskopieren eine Methode, die uns eine Beleuchtung von Gegenständen auf einem dunklen Hintergrunde — Dunkelfeld — gestattet, so werden einerseits schon vorher sichtbare Gebilde besser, bzw. deutlicher sichtbar, andererseits werden durch die starke Kontrastwirkung auch noch solche Gegenstände — und zwar als leuchtende Pünktchen oder Kügelchen, deren Gestalt und Struktur nicht weiter gedeutet werden kann — wahrnehmbar, die man bei der gewöhnlichen Mikroskopie mit hellem Hintergrunde überhaupt nicht mehr sehen kann, weil sie jenseits der Auflösungsgrenze des Mikroskopes liegen.

Im ersten Falle liegt nur eine einfache mikroskopische Beobachtung im Dunkelfelde vor, im zweiten Falle, wo es sich um Sichtbarmachung ultramikroskopischer Teilchen — das sind Gebilde unter $0,12 \mu$ — handelt, tritt eine ultramikroskopische Wahrnehmung ein.

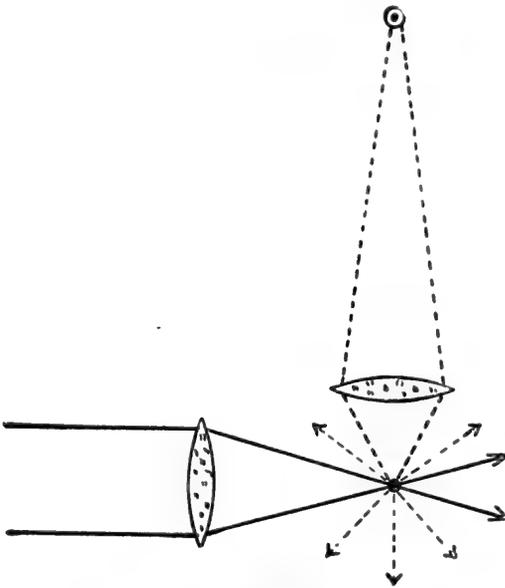


Fig. 7. Beugung des Lichtes an einem ultramikroskopischen Teilchen.

Ob es sich im einzelnen Falle um Ultramikroskopie oder um gewöhnliche Beobachtung im Dunkelfelde handelt, hängt im Prinzip nicht vom Apparat, sondern von der Größe des beobachteten Objektes ab.

In der Praxis werden aber dennoch die Apparate nach jener Beobachtungsmethode benannt, für welche sie hauptsächlich bestimmt sind: wir unterscheiden daher Ultramikroskope und Dunkel-feld-kondensoren, was aber nicht ausschließt, daß mit jedem dieser Apparate beide Beobachtungsmethoden angestellt werden können.

Nach der Entdeckung der „Blackground Illumination“ durch Reade im Jahre 1838, der Paraboloidmethode durch Wenham im Jahre 1856, nach Einführung einer Dunkel-feldmethode durch eine konkave Kugelzone mit einer Ebene durch Stephenson waren es im Jahre 1903 Siedentopf und Zsigmondy, die mit der Firma C. Zeiss auf Grund einer neuen Methode die Ultramikroskopie in die Praxis einführten. Diese Methode beruht auf demselben Prinzip, durch welches in einem abgeschlossenen, dunklen Raum sonst unsichtbare Stäubchen in der

Luftsichtbar werden, sobald durch einen Spalt ein Lichtstrahlenbündel in den dunklen Raum dringt und das Auge des Beobachters in einer zu dem Strahlenbüschel ungefähr senkrechten Ebene auf die durch die Sonnenstrahlen auf dunklem Hintergrunde scheinbar selbstleuchtend gewordenen Teilchen blickt (s. Fig. 7).

Auch die neueren Dunkelfeldmethoden erzielen die Kontrastwirkung zwischen beleuchteten Bakterien und dem dunklen Hintergrund dadurch, daß im Kondensator, eventuell auch im Objektiv Vorrichtungen getroffen sind, welche es bezwecken, daß die beleuchtenden Strahlen selbst nicht ins optische System gelangen, während hingegen die an den Bakterien und ähnlichen

Körpern abgelenkten Lichtstrahlen dem mikroskopierenden Auge vermittelt werden.

Beim Paraboloidkondensator der Firma Zeiss geschieht dies durch Ausschaltung der zentralen Lichtstrahlen durch eine Zentralblende *B*, und durch Spiegelung der ringförmig eintretenden seitlichen Strahlen (s. Fig. 8).

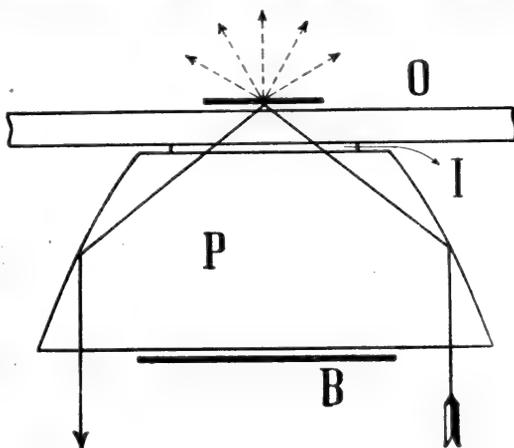


Fig. 8. Strahlengang im Paraboloidkondensator.

Beim Reichertschen Spiegelkondensator wird eine Plankonvexlinse verwandt, deren konvexe Fläche in der Mitte abgeschliffen ist, die Abbildung erfolgt im Kondensator zentral, im Objektiv durch eine Trichterblende in der äußeren Ringzone lateral.

Sehr gute Dienste leistet der von der Firma Leitz nach den Angaben von Ignatowsky konstruierte Spiegelkondensator, der neuerdings durch einen Mitarbeiter der genannten Firma, F. Jentzsch, wesentlich verbessert worden ist. Spiegelkondensator, sowie eine Trichterblende im Immersionsobjektiv bewirken, daß die beleuchtenden Strahlen nicht direkt ins optische System gelangen. Das Prinzip der Leitzschen Dunkelfeldkonstruktion ist in den Abbildungen (Fig. 9, 10, 11) ersichtlich.

Der Gebrauch des Leitzschen Spiegelkondensator zur Dunkelfeldbeleuchtung sei hier als Beispiel für die Dunkelfeldbeobachtungsmethode in Kürze erläutert:

Als Lichtquelle kann ein Auerbrenner oder eine Nernstlampe unter Zuhilfenahme einer Schusterkugel oder einer Sammellinse dienen. Besonders empfehlenswert ist die Leitzsche Liliputbogenlampe mit rechtwinklig stehenden Kohlen (s. Fig. 12).

Die Beleuchtungslampe wird etwa 30–50 cm vom Stativ entfernt aufgestellt und so geneigt, daß das aus der an der Lampe angebrachten Sammellinse austretende Lichtbündel gerade den Spiegel des Mikroskops — stets Planspiegel — ausfüllt.

In den Abbeschen Beleuchtungsapparat wird, statt des gewöhnlichen Kondensators der — jetzt mit Zentriervorrichtung versehene —

Spiegelkondensator eingeschoben. Mit schwachem Objektiv und schwachem Okular betrachtet man die Oberfläche des Kondensators und bringt die beiden eingeritzten Kreise mit Hilfe der Zentriervorrichtung in die Mitte des Gesichtsfeldes.

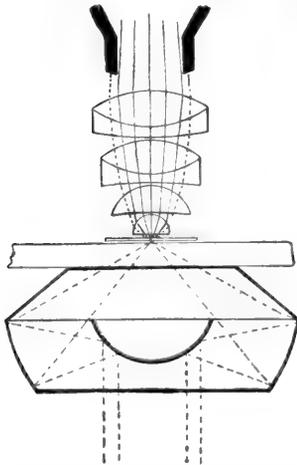


Fig. 9. Verlauf der Strahlen bei Verwendung des konzentrischen Spiegelkondensator für Dunkelfeldbeleuchtung und einer Ölimmersion mit Trichterblende.

Auf die Unterseite des Objektträgers wird ein Tropfen Zedernöl gebracht, der Objektträger wird dann auf den Objektstisch gelegt, und der Kondensator bis zur Berührung mit dem Öltropfen gehoben und so eine blasenfreie homogene Verbindung zwischen Kondensator und Objektträger hergestellt.

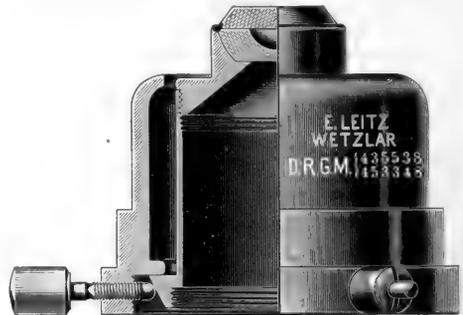


Fig. 10. Spiegelkondensator mit Zentriervorrichtung

Betrachtet man nun nochmals mit dem schwachen System das Präparat, so sieht man bei richtiger Spiegelstellung einen hellen Fleck,



Fig. 11. Trichterblende.

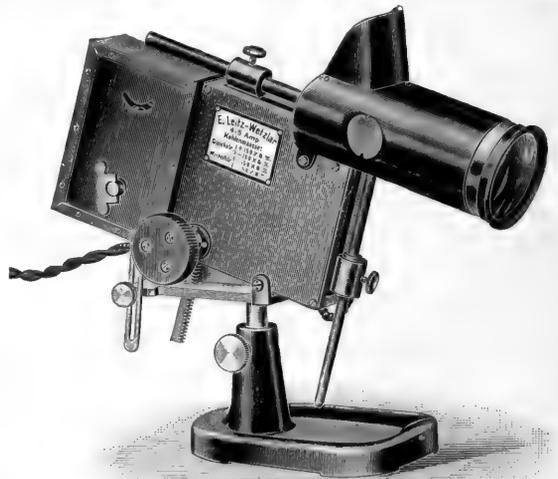


Fig. 12. Liliputbogenlampe mit Uhrwerkregulierung.

der nunmehr durch Heben oder Senken des Kondensators möglichst klein gemacht wird. Dann liegt das Bild des Lichtkraters gerade im Präparate und die Beobachtung kann nachdem man diesen hellen

Fleck genau zentriert hat, unter Anwendung einer starken Trockenlinse oder besser der Ölimmersion mit Trichterblende beginnen.

Der Objektträger soll 1,0—1,2 mm, das Deckgläschen 0,17 mm dick sein.

II. Kapitel.

Das mikroskopische Präparat.

A. Das ungefärbte Präparat.

Für die Untersuchung von lebenden Bakterien kommt in erster Linie der hängende Tropfen im hohlgeschliffenen Objektträger in Betracht. R. Koch hat diese Methode geschaffen und folgendermaßen ausgeführt: Um den hohlen Ausschiff des Objektträgers, den man eventuell leicht erwärmen kann, wird Vaseline gestrichen. Auf die Mitte eines reinen Deckglases wird mittels einer ausgeglühten Platinöse ein Tröpfchen der zu untersuchenden Flüssigkeit gebracht. Handelt es sich um festes Material, das untersucht werden soll (z. B. aus festem Nährboden usw.), so bringt man zunächst mit der ausgeglühten Öse einen Tropfen Bouillon, Peptonwasser, Agarkondenswasser, physiologische Kochsalzlösung oder Leitungswasser auf das Deckglas und verreibt dann mit der Platinnadel ein Spürchen des zu untersuchenden festen Materials in diesem Tropfen. Bemerkt sei, daß der hängende Tropfen eher flach als zu konvex sein soll, damit — abgesehen von störenden Brechungen — der Tropfen nicht in den hohlen Ausschnitt des Objektträgers sinkt. Ist der Tropfen vorbereitet, so wird entweder mit der Pinzette das beschickte Deckglas gefaßt und mit der Tropfen-seite nach unten über den Ausschiff gestülpt und angedrückt oder es kann, was unter Umständen vorteilhafter ist, das Deckglas auf einer schwarzen Glasplatte liegend mit dem Objektträger überstülpt werden, und erst, wenn Deckglas und Objektträger fest aneinanderkleben, kann dann das Ganze umgekehrt werden. Statt der Vaseline wird auch manchmal zum Verschuß — hier muß zunächst das beschickte Deckglas aufgelegt werden — geschmolzenes Wachs angewandt.

Der hohlgeschliffene Objektträger mit dem hängenden Tropfen stellt eine feuchte Kammer vor, welche gestattet, die Gestalt und Struktureigenschaften, die Zusammenlagerung, die Größe, Form und Beweglichkeit der lebenden Bakterien zu studieren.

Wie bereits oben gesagt, benutzt man zur Untersuchung im hängenden Tropfen enge Blende, da hier ein Strukturbild des ungefärbten Präparats zur Anschauung gebracht werden soll. Zunächst stellt man — mit schwacher Vergrößerung und fast vollkommen geschlossener Blende — den Rand des hängenden Tropfens ein. Dieser Rand ist dadurch kenntlich, daß sich um den hängenden Tropfen, da die Kammer mit Feuchtigkeit gesättigt ist, tausende von Tautröpfchen niederschlagen. Nun wird der Rand des Tropfens so eingestellt, daß er ein wenig außerhalb der Mitte des Gesichtsfeldes zu liegen kommt und so die Randzone des hängenden Tropfens noch in der Mitte des Gesichtsfeldes sich befindet. Sodann wird der Tubus des Mikroskops gehoben, Immersionsöl auf das Deckglas gebracht und statt des schwachen Objektivs die Ölimmersion angewandt. Die Blende wird ungefähr bis auf 3—4 mm lichten Durchmesser geöffnet, sodann unter seitlicher Kontrolle des

Auges die Immersionslinie mit Hilfe des groben Triebes, bis gerade zum Eintauchen der Linse ins Öl, vorsichtig gesenkt. Sodann wird durch Drehung der Mikrometerschraube der Rand des hängenden Tropfens eingestellt.

Es soll vornehmlich der Rand des hängenden Tropfens deshalb betrachtet werden, weil hier nicht nur der Tropfen am dünnsten ist und deshalb die Bakterien am deutlichsten sichtbar sind, sondern weil besonders die beweglichen Bakterien sich gerade am Rande des Tropfens ansammeln und, da sie sich hier nicht so gut bewegen können, besser beobachtet werden können. In den mittleren Teilen des Tropfens, welche man auch stets betrachten soll, sinken oft die Bakterien an die Unterflache des Tropfens, und sind nur dann noch einer Beobachtung zugänglich, wenn der Tropfen, wie bereits oben gesagt, nicht zu dick hergestellt worden ist. Der hängende Tropfen gestattet ferner auch ein Studium des Bakterienwachstums unter dem Mikroskop (s. auch heizbarer Objektisch und Mikroskopbrutschrank).

Im ungefärbten Zustande kann man die Bakterien auch besonders gut und schnell zur Anschauung bringen durch das Burrische Tuscheverfahren: chinesische Tusche (am besten Pelikantusche Nr. 541, hergestellt von der Firma Günther Wagner, Hannover und Wien), wird entweder konzentriert oder verdünnt (1 : 3) nach erfolgter Sterilisation verwandt, und zwar wird je eine Öse der Tusche mit einer Öse des Untersuchungsmaterials auf dem Objektträger verrieben und mit Hilfe einer wagrecht gestellten Nadel oder eines Deckglasrandes in dünner Schicht ausgestrichen. Man läßt das Präparat lufttrocken werden und kann sofort mit Ölimmersion untersuchen. Man sieht ein Bild, das ähnlich den bei der Dunkelfeldbeleuchtung erzielten Bildern ist: die Bakterien und sonstigen Körper hell zwischen der das übrige Präparat dunkel färbenden Tusche.

B. Das gefärbte Präparat.

Zur Färbung der Bakterien werden seit C. Weigert (1875) fast ausschließlich Anilinfarbstoffe benutzt, und zwar sind die am häufigsten benutzten Farbstoffe Fuchsin, Methylenblau, Gentianaviolett, Methylviolett (bzw. Kristallviolett), Bismarckbraun, Saffranin.

Diese Farbstoffe, die in Pulverform in den Handel kommen, werden entweder in 2%iger wässriger Lösung hergestellt; zu Färbungen kann diese Lösung konzentriert oder entsprechend verdünnt verwandt werden, oder man benutzt wässrig-alkoholische Lösung: durch Auflösung von ungefähr 5 Teilen Farbstoff auf 95 Teilen Alkohol abs. gewinnt man eine gesättigte alkoholische Lösung, die unbeschränkt haltbar ist. Vor Benutzung ist sie mit der 4–20fachen Menge Wasser zu verdünnen.

Es sei hier bemerkt, daß man, je dünnere Farblösung bei entsprechend längerer Farbdauer angewandt werden, um so feinere Differenzierungen in der Färbung des Präparates erhält.

Das Fuchsin kann außer in der oben erwähnten wässrigen bzw. wässrig-alkoholischen Lösung auch als Ziehlsche Karbofuchsinlösung gebraucht werden:

10 g trockenes Fuchsin werden in einer Porzellanschüssel mit 100 ccm absolutem Alkohol zerrieben, sodann wird das Ganze nach und

nach mit 1000 ccm einer 5%igen Karbolsäurelösung in eine Farbflasche gespült. Vor dem Gebrauch muß filtriert werden.

Außer für die Färbung von säurefesten Bakterien kann die Ziehlsche Lösung auch für anderweitige Bakterienfärbung, vornehmlich in 10–20facher Verdünnung angewandt werden.

Das Methylenblau gestattet besonders elektive Färbung von Bakterien und Zellkernen. R. Koch beobachtete als erster eine Steigerung der Färbkraft durch Alkalizusatz (0,4–3,0 konzentrierte alkoholische Methylenblaulösung, dazu 100 Wasser und 0,1 einer 10%igen Kalilauge).

Löffler gab im Anschluß daran das jetzt allgemein angewandte Rezept einer stärkeren, alkalischen Methylenblaulösung an: zu 30 ccm gesättigter alkoholischer Methylenblaulösung kommen 100 ccm 0,01%iger Kalilauge.

Diese alkalischen Methylenblaulösungen haben die Eigenschaft, die sogenannten Chromatinsubstanzen im Gegensatz zu der Blaufärbung des übrigen Präparates rot zu färben.

Zu erwähnen wäre noch die Karbolmethylenblaufärbung nach H. Kühne: 15 g Methylenblau werden in einer Reibschale mit 100 ccm absolutem Alkohol übergossen, hierauf unter allmählichem Zusatze von 1000 ccm 5%igen Karbolwassers leicht verrieben und gelöst, sodann filtriert.

E. Friedberger ließ neuerdings durch Paul Altmann-Berlin — dort auch erhältlich — Farbstifte aus den gebräuchlichen Anilinfarben herstellen. Mit diesen unbegrenzt haltbaren Farbstiften wird die gewünschte Farblösung direkt auf dem mit Wasser bedeckten fixierten — oder bei Schnitten auf dem aufgeklebten — Präparate erzeugt. Sie haben den Vorzug der steten Gebrauchsfertigkeit des Farbstoffes, eignen sich daher besonders für den Gebrauch des praktischen Arztes, fürs Feld, für Reisen, namentlich in den Tropen, sind aber auch im Laboratorium, besonders in bakteriologischen Kursen nutzbringend anwendbar.

I. Herstellung und Färbung von Ausstrichpräparaten.

Die Methode der einfachen Bakterienfärbung.

1. Das zu untersuchende Material wird, wenn es flüssig ist, mit der Öse auf dem gereinigten Deckglase oder auf dem Objektträger in sehr dünner Schicht ausgebreitet; handelt es sich um festes oder dickes Material (z. B. Agaroberflächenkulturen usw.), so wird zunächst ein wenig von dem Material mit der Platinnadel in einer Öse Wasser verrieben.

2. Man läßt das Präparat lufttrocknen werden.

3. Fixierung, indem das Präparat dreimal durch die Flamme gezogen wird oder durch fixierende Chemikalien.

4. Färbung mit einem der genannten Anilinfarbstoffe.

5. Wasserspülung.

6. Trocknen zwischen zwei Filtrierpapieren.

7. Man bringt, falls auf dem Deckglas gefärbt wurde, auf die Schichtseite desselben oder den Objektträger einen Tropfen Zedernöl, bei Dauerpräparaten einen Tropfen Kanadabalsam und preßt das Deckglas unter Vermeidung von Luftblasen mit der Präparatenseite an den Objektträger an.

Im einzelnen ist noch zu den genannten Punkten folgendes zu bemerken:

ad 1. Der Ausstrich geschieht meistens mittels Platindraht oder einer kleinen Öse. Vorsicht ist bei der Verteilung des Ausstriches notwendig, da unnötiges Hin- und Herreiben vielfach die normale Lagerung der Bakterien zueinander und zu den Gewebszellen verändert und auch Zellzerstörungen zur Folge hat.

Körperzellenhaltige Flüssigkeiten, wie Blut, Eiter, Organteile usw. verlangen ein besonderes Ausstrichverfahren. Man taucht die Kante eines Deckglases in das zu untersuchende Material und setzt dieses Deckglas mit der benetzten Kante, schräg, in einem Winkel von 30—45° auf das zu beschickende Deckglas oder den zu beschickenden Objektträger auf, zieht es dann in der Richtung des kleineren Winkels an dem in Frage kommenden Deckglase oder Objektträger unter sanfter Berührung entlang, wodurch gleichmäßige und dünne Ausstriche entstehen.

In Fällen, wo es sich um schnelle Übersicht über die auf Kulturen gewachsenen verschiedenen Bakterienkolonien handelt, legt man ein Klatschpräparat an, indem man mit einer Pinzette nach Ehrlich (Fig. 16, S. 366) oder nach Kühne die Deckgläser faßt, sie dann auf die Kulturoberfläche fallen läßt, sanft andrückt, und hierauf mit derselben Pinzette vorsichtig abhebt. Die Cornetsche Pinzette, in welche die Deckgläser vor dem Ausstrich gespannt werden, muß stets mit der Markierung nach oben gestellt werden, damit man stets darüber orientiert ist, wo die Schichtseite des Präparates ist. Entsteht dennoch ein Zweifel — bei dünnen Ausstrichen —, so kann man diese entweder durch Spiegellassen des Glases (die Präparatenseite spiegelt nicht vollständig) oder durch sanftes Ritzen mit einer Nadel erkennen.

ad 2. Bei der Trocknung ist wohl eine mäßige Erwärmung zur Beschleunigung gestattet, aber jede stärkere Erhitzung des Präparates zu vermeiden.

ad 3. Die Fixierung soll das Präparat am Glase befestigen und durch Homogenisierung des Eiweißes störende Niederschläge bei der Färbung hintanhaltend. Die Flammenfixation geschieht, indem das Glas mit der Präparatenseite nach oben dreimal vorsichtig durch die Flamme gezogen wird. (Am vorteilhaftesten ist es für Anfänger, Deckglas oder Objektträger zu diesem Zwecke zwischen zwei Finger zu nehmen (bei nicht pathogenen Arten!) und dann gerade so langsam durch die Flamme zu fahren, daß noch keine störende Hitzeeinwirkung auf die Haut empfunden wird.)

Statt der Hitzefixation verwendet man dort, wo eine Erhitzung nicht zweckmäßig ist, z. B. bei Blut- und Eiterpräparaten, auch bei manchen Bakterienpräparaten aus Kulturen, fixierende Chemikalien, und zwar:

- a) Äther und Alkohol zu gleichen Teilen bis zum Verdunsten.
- b) Absoluter Alkohol 20—30 Minuten.
- c) Methylalkohol 2—3 Minuten.
- d) Azeton 5 Minuten.
- e) Konzentrierte Sublimatlösung.
- f) Formalindämpfe 4—5 Sekunden.
- g) Osmiumdämpfe höchstens 30 Sekunden.

Bei Färbung von Milchkulturen in Milch muß nach der Fixation das Milchfett durch Äther entfernt werden.

Bei Blutpräparaten kann man, namentlich wenn es sich um dicke Präparate handelt, das oftmals störende Hämoglobin durch 1- bis 2%ige Essigsäure vor der Färbung entfernen. Die zurückbleibenden Spuren von Essigsäure müssen vor der Färbung durch öfteres Spülen in Wasser beseitigt werden.

Eine gleichzeitige Hämoglobinextraktion und Fixation dicker Blutpräparate — namentlich für Protozoennachweis — geschieht durch Einlegen der lufttrockenen Präparate mit der Schichtseite nach unten in eine 2%ige Formalinlösung, welcher $\frac{1}{2}$ —1% Essigsäure zugesetzt worden ist; nach einigen Minuten wird gründlich in Wasser gespült, worauf das Präparat gefärbt werden kann.

ad 4. Die Dauer der Färbung richtet sich sowohl nach dem Präparat als auch nach der Konzentration des Farbstoffes. Für die konzentrierten Lösungen genügt bereits eine Farbdauer von wenigen Sekunden bis zu 1 Minute. Mit Löfflerschem Methylenblau und mit einer 1 : 20 verdünnten Karbol-Fuchsinlösung färbt man am besten je nach dem Präparat zwischen 1 und 5 Minuten, mit einer verdünnten Kristallviolettlösung (1 g Kristallviolett : 10000 Aq. dest.) 10—20 Minuten. Verhältnismäßig längere Zeit als zur Färbung von Bakterien aus Kulturen braucht man zur Färbung von Bakterien in Blut, Eiter, Organsäften, Exsudaten usw. Für die Einhaltung der Färbezeit gebraucht man mit Vorteil Sanduhren. Beim Auftröpfeln des Farbstoffes vermeide man das Berühren des Präparates durch die Pipette.

ad 5. Die Wasserspülung nach beendigter Färbung geschieht meistens durch Leitungswasser, das man entweder in sanftem Strahl auf Präparatseite und Rückseite des Glases spritzt oder zweckmäßig auch in Wassergläsern füllen kann, in welchen dann mittels der Cornetschen Pinzette das Präparat geschwenkt wird. Ein häufiges Wechseln des Waschwassers in den Wassergläsern ist unerlässlich.

ad 6. Die Trocknung muß vollständig erfolgen, weil sonst bei Mischung noch vorhandenen Wassers mit Öl oder Kanadabalsam Trübungen entstehen; daher muß man das Präparat meistens nach Behandlung mit Fließpapier noch eine Zeit lufttrocken werden lassen.

ad 7. Kanadabalsam und Zedernöl müssen vollkommen säurefrei sein.

Die Gramsche Färbung.

Das Verfahren nach Gram beruht auf der Eigentümlichkeit, daß Bakterien durch Färbung mit Pararosanilinen (Gentianaviolett, Methylviolett) und nachträgliche Behandlung mit Jod entweder ganz oder in gewissen Teilen eine dunkelblauviolette Färbung annehmen, die bei gewissen Bakterien durch Alkoholspülung nicht oder nur nach längerer Einwirkung entfernt werden kann. Diese Bakterien nennen wir grampositiv, im Gegensatz zu jenen gramnegativen Bakterien, bei denen der Alkohol die Farbe rasch anzieht.

Ursprünglich wurden für die Gramsche Färbung Anilinwasserfarblösungen angewandt: man nimmt in ein Reagenzglas eine Kuppe voll Anilinöl und füllt dann das Reagenzglas mit Wasser drei Viertel voll und schüttelt kräftig durch. Jedenfalls muß so viel Anilinöl genommen werden, daß nach dem Durchschütteln noch ungelöstes Anilinöl zurückbleibt. Die Öllösung wird durch ein angefeuchtetes Filter filtriert, in welchem sämtliche Öltropfen zurückbleiben müssen, so daß ein wasserklares Filtrat resultiert. Nun setzt man so viel gesättigte alkoholische Gentianaviolett- oder Methylviolettlösung zu, bis ein schillerndes Häutchen an der Oberfläche entsteht. Die Anilinwasserfarblösungen müssen stets vor dem Gebrauch frisch bereitet werden, sind deshalb jetzt meistens durch Karbolgentianaviolettlösung oder wässrige Lösung von Kristallviolett Höchst (das ist ganz reines Methylviolett), die beide unbegrenzt haltbar sind, ersetzt.

Färbung von Ausstrichen nach Gram:

1. Ausstrich des Präparats.
2. Fixierung.
3. Kristallviolett (1—5 g ad 1000 g Aq. destill.) oder Karbolgentianaviolett unter leichtem Erwärmen 2 Minuten.
4. Jodjodkaliumlösung (Jod 1,0, Jodjodkalium 2,0, Aq. dest. 300,0) 1 Minute.
5. Entfärbung mit mindestens 96%igem Alkohol, bis zu 10 Sek.
6. Wasserspülung.
7. Kurze Gegenfärbung mit Fuchsin (konzentrierte Lösung 1 : 20 Wasser), Bismarckbraun, Safranin usw.
8. Wasserspülung.
9. Trocknung.
10. Einbettung mit Zedernöl oder Kanadabalsam.

Nach Gram sind färbbar, also grampositiv:

Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Tetragenuskokken, Sarcine, Diphtheriebazillen, Pseudodiphtheriebazillen, Xerosebazillen, Milzbrandbazillen, Tuberkelbazillen, Leprabazillen,

Tetanusbazillen, Gasbrandbazillen, Rauschbrandbazillen, Schweine-rotlaufbazillen, Mäuseseptikämiebazillen, Streptothricheen (Aktinomyces), Kartoffelbazillen, Milchsäurebazillen, Heubazillen, Bac. Megatherium u. a.

Nach Gram sind nicht färbbar, also gramnegativ:

Gonokokken, Meningokokken, Micrococcus catarrhalis, Micrococcus melitensis, Influenzabazillus, Keuchhustenbazillus Bordet-Gengou, Bac. septicaemiae haemorrh., Pestbazillen, Pneumoniebazillen Friedländer, Typhusbazillen, Paratyphusbazillen, Enteritisbazillen, Ruhrbazillen, Kolibazillen, Bac. prodigiosus, Fluorezens, Rotzbazillus, Choleravibrien sowie choleraähnliche Vibrien u. a. *).

Methoden der Kapselfärbung:

Die Bakterienkapsel läßt sich in der Regel nur aus Material darstellen, welches dem Tierkörper entnommen ist oder aus Kulturen, die in Körperflüssigkeiten gezüchtet worden sind. Oft erhält man bereits mit der einfachen Färbung mit Löfflers Methylenblau, mit verdünntem Karbolfuchsin oder mit sehr verdünnter Kristallviolettlösung eine deutliche Differenzierung der Kapsel. Auch bei der Gramschen Färbung färbt sich bei grampositiven Bakterien die Kapsel häufig mit der Kontrastfärbung. Spezielle Methoden sind unter anderem:

Die Methode von Johne:

1. Färbung mit 2%iger wässriger Gentianaviolett- oder Methylolettlösung unter Erwärmen 1—2 Minuten.
2. Abspülen mit Wasser.
3. Differenzierung in 1- bis 2%iger Essigsäure 5—10 Sekunden.
4. Wasserspülung.
5. Untersuchung in Wasser (nicht in Kanadabalsam oder Zedernöl, da darin das Kapselbild fast vollständig verschwindet).

Diese Färbung ist zur Darstellung der Milzbrandbazillenkapseln angegeben worden.

Methode von Nicolle:

1. Färbung in folgender Mischung: gesättigte Lösung von Gentianaviolett in absolutem Alkohol 10,0, 1%iger Karbolsäure 100,0.
2. Abspülen in einer Mischung von 3 Teilen absolutem Alkohol und 1 Teil Azeton.
3. Wasserspülung, Trocknung, Einbettung.

Methode von Ribbert:

1. Färbung in folgender Lösung: Wasser 100,0, Alkohol absolutus 50,0, Eisessig 12,5, dazu soviel Dahlia als sich in der Wärme löst.
2. Wasserspülung, Untersuchung im Wasser oder — weniger gute Bilder — Trocknen, Einbettung in Balsam.

*) Zu erwähnen ist noch die Cyanochinfärbung nach Ph. Eisenberg: drei Teile konzentrierte, wässrige Cyaninlösung werden mit sieben Teilen konzentrierter wässriger Chinablaulösung gemischt. (Das Ganze bei Dr. Grübler & Co., Leipzig, als Cyanochin erhältlich.) Mit dieser Mischung wird ähnlich wie beim Burrischen Tuscheverfahren Bakterienaufschwemmung vermischt, in dünner Schicht ausgestrichen und trocken gelassen. Die nach Gram positiven Bakterien erscheinen nach Eisenberg rosa bis rot, gramnegative Bakterien plasmolytisch differenziert und ungefärbt.

Methoden der Sporenfärbung:

Unter den zahlreichen Methoden sind besonders hervorzuheben:

Die Methode von Möller:

1. Behandlung des fixierten Deckgläschens mit Chloroform 2 Minuten (zum Zwecke der Lösung etwaiger Fettröpfchen).
2. Abspülen in Wasser.
3. Behandlung mit 5%iger Chromsäure 30 Sekunden bis 2 Minuten (für gewisse Sporenarten auch 5–10 Minuten).
4. Abspülen in Wasser.
5. Färbung mit Anilinwasserfuchsin oder Karbolfuchsin unter Aufkochen 1 Minute; abkühlen lassen; Farbstoff abgießen.
6. Entfärbung in 5%iger Schwefelsäure 1–5 Sekunden.
7. **Gründliche** Wasserspülung.
8. Gegenfärbung mit einer wässrigen Methylenblaulösung $\frac{1}{2}$ bis 2 Minuten.
9. Wasserspülung, Trocknen und Einlegen in Kanadabalsam.

Methode von Klein (modifiziert):

1. Eine sporenhaltige Agarkultur wird in einer geringen Menge von physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und mit der gleichen Menge Karbolfuchsin gemischt. Färbung durch 10–30 Minuten unter gelinder Erwärmung (60°).
 2. Ausstreichen eines Tröpfchens dieser Aufschwemmung auf ein Deckglas.
 3. Lufttrocknung.
 4. Fixierung in der Flamme.
 5. Eintauchen in eine Mischung von Alkohol mit gleichen Teilen Wasser, dem Salzsäure (und zwar je 1 Tropfen reine Salzsäure auf 100 ccm Wasser) zugesetzt ist.
 6. Gründliche Wasserspülung.
 7. Gegenfärbung mit verdünntem Methylenblau 1–2 Minuten.
- Nach diesen eben erwähnten Methoden gefärbt erscheinen die Sporen hellrot, der Bakterienleib dagegen blau gefärbt.

Methoden der Geißelfärbung:

Zur färberischen Darstellung der Geißeln sind besondere Methoden notwendig. Bei allen Methoden ist es erforderlich, stark verdünnte Aufschwemmungen von ganz jungen gut beweglichen Agarkulturen zu nehmen. Der Ausstrich muß auf vollständig sauberem, namentlich fettfreiem Deckgläschen erfolgen. Die Fixation muß möglichst schonend durch zweimaliges Durchziehen durch die Flamme geschehen.

Die Methode von Löffler:

1. Beizen der fixierten Ausstriche unter leichter Erwärmung $\frac{1}{2}$ bis 1 Minute mit folgender Beize:
20% wässrige Tanninlösung (heiß bereitet) 10 g, kalt gesättigte Lösung von Ferrosulfat 5 g, alkoholische oder wässrige Fuchsinlösung 1,0 g (oder auch Kristallviolett).

2. Gründliche Abspülung der Beize mit kräftigem Wasserstrahl.
3. Abspülung mit Alkohol.
4. Färbung mit erwärmter Anilinwasserfuchsinlösung, zu welcher 1% oder auch mehr einer 1%igen Natronlauge bis zur eben beginnenden Trübung der Lösung (Schwebefällung) zugesetzt wird. (Die Lösung muß jedesmal frisch bereitet werden.)
5. Wasserspülung, Trocknung, Einbettung.

Methode von Pepler:

1. Beizen der fixierten Deckglasausstriche durch 1—2 Minuten mit folgender, mindestens 4—6 Tage alten Beize:
Tannin 20 g, Aqu. dest. 80 ccm, warm gelöst, nach dem Erkalten Zusatz von 15 ccm 2,5%iger Chromsäure. (Aufbewahren bei mindestens 18° C! Vor dem Gebrauch filtrieren!)
2. Wasserspülung mit kräftigem Wasserstrahl.
3. Färbung mit einem Karbolanilinfarbstoff (10 ccm gesättigte alkoholische Farblösung, 100 ccm Wasser, 2,5 ccm Karbolsäure) 2 Min.
4. Wasserspülung, Trocknen usw.

Methode von Zettnow:

1. Es wird etwas von dem Bakterienmaterial in ein Tröpfchen Wasser auf einen Objektträger gebracht; hiervon bringt man ein Spürchen in einen größeren Wassertropfen, welchem 1—2 Ösen 2%ige Osmiumsäurelösung beigemischt wird. Von dieser Aufschwemmung stellt man die Glasausstriche her.

2. Diese Deckglasausstriche werden in Blockschälchen unter Erwärmen auf einer Metallplatte (100°) durch ungefähr 5—7 Minuten mit folgender Beize behandelt:

Man löst 10,0 Tannin in 200,0 Wasser; diese Lösung wird auf 50—60° erwärmt, dazu kommen 36—37 ccm einer Lösung von 2 g Tartarus stibiatus in 40,0 Wasser, sodann wird das Gemisch erhitzt, bis der Niederschlag sich vollkommen gelöst hat. Ist eine Probe in einem Reagenzglas nach dem Erkalten zu stark getrübt, d. h. milchweiß, so setzt man zum Ganzen ein wenig Tannin zu; ist das Gemisch klar, so wird noch 1 ccm der Tartaruslösung zugesetzt. Der Niederschlag darf beim Erkalten nicht so stark sein, daß er sich zu Boden setzt.

3. Abkühlung des Schälchens solange, bis sich der Inhalt gerade zu trüben beginnt. Das Präparat wird herausgenommen und äußerst gründlich mit Wasser abgespült.

4. Behandlung des Deckgläschens mit drei bis vier Tropfen folgender Äthylaminsilberlösung unter Erwärmen bis zur Dampfbildung:
2—3 g Silbersulfat (Silbernitratlösung + Magnesiumsulfat) werden mit 200 ccm Wasser geschüttelt zwecks Herstellung einer gesättigten Lösung. Davon wird nach Bedarf eine Menge genommen und mit gleichen Teilen destillierten Wassers versetzt und hierzu tropfenweise soviel 33%ige Äthylaminlösung hinzugesetzt, bis der anfangs entstehende braune Niederschlag sich gerade wieder gelöst hat. Diese Lösung ist haltbar; eine späterhin auftretende braune Färbung ist ohne Belang.

Die Bakterien und Geißeln erscheinen schwarz auf hellem Untergrund.

Die Methode von Zettnow gibt besonders gute Resultate.

II. Herstellung und Färbung von Schnittpräparaten.

A. Härten von Gewebestücken.

Es dürfen nicht über 1 cm große Gewebestücke genommen werden. Diese werden in absoluten Alkohol gebracht, welcher, da er den Geweben Wasser entzieht und hierdurch verdünnt wird, oftmals zu wechseln ist. Im absoluten Alkohol müssen die Gewebestücke in der Regel zum mindesten 3 Tage verbleiben. (Vorteilhaft ist unter die Gewebestücke Watte zu legen, damit sie nicht in die tieferen wasserhaltigen Regionen des Glases zu liegen kommen.) Im Alkohol halten sich die Gewebestücke jahrelang.

Wenn auch die Härtung mit Alkohol für die meisten bakteriologischen Zwecke genügt, so gehen doch infolge der schrumpfenden Wirkung des Alkohols feinste histologische Details verloren. Wo es sich in besonderen Fällen darum handelt, auch derartige zarte Strukturen zur Anschauung zu bringen, kann man der Alkoholhärtung vorangehen lassen eine Formalin- oder Sublimatfixation.

Zum Zwecke der Formalinfixation gibt man die Organstücke für 5—24 Stunden in 10%ige Formalinlösung, worauf dann die Präparate in Alkohol absol. nachgehärtet werden.

Die Sublimatfixation geschieht entweder in einer konzentrierten Sublimatlösung oder in einer 3%igen Sublimatlösung, welche letzterer 1% Essigsäure zugesetzt wird. Hierauf wird 24 Stunden zum Zwecke der Sublimatbeseitigung gewässert, hierauf werden die Stücke in 70%igem Alkohol, dem Jod zugesetzt ist, verbracht, dieser jodhaltige Alkohol öfters gewechselt. Hierauf Nachhärtung in absolutem Alkohol.

1. Die so gehärteten Gewebestücke können ohne weitere Behandlung direkt mit Glyzeringelatine (Gelatine 10,0, Glycerin 40,0, Wasser 20,0 durch Erhitzen gelöst) auf Korkstückchen oder Holzwürfel aufgeklebt werden; die Präparate werden nun für einige Stunden in absoluten Alkohol gebracht, in welchem die Glyzeringelatine erstarrt, worauf dann das Präparat geschnitten werden kann. Das Mikrotommesser muß mit 80%igem Alkohol befeuchtet werden; auch die Schnitte werden in 80%igem Alkohol aufgefangen.

2. Einbettung in Paraffin. Die in Alkohol gehärteten, nicht aufgeklebten Organstücke werden durch 2—6 Stunden (je nach der Größe) in Xylol getaucht, bis sie durchscheinend geworden sind. Sodann werden sie in ein offenes Schälchen mit einer gesättigten Lösung von Paraffin in Xylol verbracht, und dieses an einen warmen Ort gestellt. Hier verdunstet das Xylol allmählich, gleichzeitig dringt das Paraffin in das Innere der Stücke ein. Sodann werden die Stücke in heißes Paraffin, dessen Schmelzpunkt bei ungefähr 50° C liegt, gelegt und so in einem Thermostaten von ungefähr 50° durch 12 Stunden belassen. Wenn nun die Gewebe von Paraffin gänzlich durchtränkt sind, werden die Stückchen herausgenommen, auf eine reine Glasplatte in der für das Schneiden geeigneten Stellung gelegt, sodann wird ein viereckiger, ungefähr 2 cm hoher Rahmen aus Glas, Metall oder Pappe um das Präparat gelegt und mit heißem Paraffin gefüllt; schnelles Ein-

tauchen in kaltes Wasser beschleunigt das nun notwendige Erstarren. Das überflüssige Paraffin wird nun mit dem Messer bis nahe an das eingebettete Objekt entfernt und das Präparat mit etwas verflüssigtem Paraffin auf ein Holzklötzchen aufgeklebt. Es wird zur Erzeugung von Paraffinschnitten das Mikrotommesser trocken benutzt. Die Schnitte werden in einer Schale mit warmem Wasser (40 bis 45°) aufgefangen, wobei sie sich an der Oberfläche glatt ausbreiten. Unter die Schnitte wird nun ein Objektträger geschoben, welcher sie glatt auffängt. Das überflüssige Wasser läßt man abfließen, bzw. durch Filtrierpapier vorsichtig absaugen. Zur vollständigen Trocknung wird der Objektträger mit den darauf befindlichen Schnitten in den 37° Brutschrank verbracht. Die Schnitte haften dann zumeist fest am Glase. Der Objektträger wird nunmehr in den Paraffinofen gelegt und solange darin belassen, bis das Paraffin gerade schmilzt und abzulaufen beginnt. Durch Spülen mit Xylol wird das Paraffin gründlich entfernt. Das Xylol entfernt man durch absoluten Alkohol, der schließlich durch Wasserspülung entfernt wird, worauf das Präparat der Färbung unterworfen werden kann.

3. Einbettung in Zelloidin. Die Zelloidindurchtränkung wird besonders für kleinere Objekte und für leicht zerbrechliche Organe angewandt, weil die Einschlußmasse zum Zwecke der Färbung nicht entfernt zu werden braucht. Die in Alkohol fixierten Präparate kommen zunächst für einen Tag in eine Mischung von Alkohol und Äther ää; hierauf werden sie in eine dünnflüssige Lösung von Zelloidin (gelöst in gleichen Teilen von Alkohol und Äther) gebracht, wo sie, je nach der Größe, 1—8 Tage verbleiben; sodann kommen sie für ebenso lange Zeit in eine dickflüssige Zelloidinlösung. Nun werden die Stücke samt dem anhaftenden Zelloidin mit einem Spatel oder einer Pinzette auf Kork- oder Holzklötzchen gebracht. Das Organstück darf hierbei nicht festgedrückt werden, damit auch zwischen Klötzchen und Organ Zelloidin bleibt. Es wird sodann langsam und tropfenweise auf das Organstück, das auf dem Klötzchen steht, Zelloidin geträufelt, dies solange fortgesetzt, bis das ganze Organstück und der freie Teil der oberen Klötzchenfläche mit Zelloidin bedeckt ist. Sodann läßt man die Stücke an der Luft leicht trocknen, bringt sie hierauf mit dem Klötzchen in 50 bis 60%igen Alkohol um das Zelloidin zu härten. Nach 24—48 Stunden kann das Material, das übrigens unbegrenzt lange in 60%igem Alkohol aufgehoben werden kann, geschnitten werden. Das Mikrotommesser sowie die Oberfläche des Blocks muß beim Schneiden mit 70 bis 80%igen Alkohol befeuchtet werden, in Alkohol von derselben Konzentration werden die Schnitte aufgefangen.

4. Die Gefriermethode. Frisches oder vorher fixiertes Material wird unter Anwendung des Gefriermikrotoms mit Kohlensäure — bei seltenerer Anwendung der Gefriermethode in kleineren Laboratorien nimmt man statt Kohlensäure Äther — zum Gefrieren gebracht.

Vielfach geschieht auch das Einfrieren in Anisöl: Die in Alkohol gehärteten Gewebstücke werden mit Fließpapier sorgfältig abgetrocknet und für 24 Stunden bei 37° in Anisöl eingelegt. Hierauf werden sie mit etwas Anisöl auf die Objektplatte des Gefriermikrotoms gebracht; durch ein Äthergebläse wird das Öl zum Gefrieren gebracht, worauf das Material sofort mit trockenem Messer geschnitten wird. Die Schnitte werden in einem Schälchen mit 37° warmem Anisöl aufgefangen;

nach dem Auftauen wird das Öl durch Filtrierpapier aufgesogen; seine Reste werden durch mehrmaliges Waschen in absolutem Alkohol entfernt. Die Schnitte können im absoluten Alkohol bis zur Färbung aufbewahrt werden.

5. Methode der Schnellhärtung und Schnelleinbettung. Am empfehlenswertesten ist die Methode von F. Henke und Zeller. Möglichst dünne, frische Gewebstücke werden in reines, wasserfreies Azeton gebracht, dessen Menge ungefähr das 25fache Volumen des Stückchens betragen soll. Je nach der Größe genügt eine Härtungsdauer von 30 Minuten bis $1\frac{1}{2}$ Stunden. Die Härtung ist dann gelungen, wenn der kleine Gewebwürfel die Konsistenz eines gut in absolutem Alkohol gehärteten Objektes hat. Sodann bringt man die Stückchen direkt in flüssiges Paraffin von $52-56^{\circ}$ Schmelzpunkt. Nach $\frac{1}{2}-1\frac{1}{2}$ Stunden ist das Gewebe mit Paraffin durchtränkt. Die weitere Behandlung geschieht wie sonst bei Paraffinschnitten üblich.

Das Schneiden der Schnitte erfolgt bei allen Methoden mit Hilfe des Mikrotoms, von welchen die gebräuchlichsten das Jungsche Mikrotom und das Schanzesche Mikrotom sind. Für die Gefriermethode wird, wie bereits erwähnt, ein besonderes Gefriermikrotom angewandt.

B. Färbung von Schnittpräparaten.

1. Einfache Schnittfärbung.

Die Schnitte kommen aus dem Alkohol in ein Schälchen mit frisch filtriertem Farbstoff (bei Paraffinschnitten erfolgt die ganze Farbprozedur auf dem Objektträger). An die Färbung schließt sich stets die Differenzierung an, welche den Zweck hat, die verschiedenen Teile des Präparates distinkt zu färben. Differenzierungsmittel sind destilliertes Wasser, verdünnte Säuren, 60%iger Alkohol, saurer Alkohol usw. Notwendig ist dann eine ganz gründliche Entwässerung, welche in absolutem Alkohol zu geschehen hat. (Gewöhnlich genügt der im Handel erhältliche absolute Alkohol nicht. Er muß in diesem Falle durch geglühtes Kupfersulfat wasserfrei gemacht werden.) Der absolute Alkohol muß zum Zwecke der Schnittentwässerung einige Male gewechselt werden. Es ist notwendig, daß man die Schnitte beim Verbringen in den Alkohol, noch bevor sie durch den Alkohol hart werden, in diesem ausbreitet. Sodann werden die Schnitte mit Xylol aufgehellt, hierauf auf dem Objektträger in Kanadabalsam eingeschlossen. Für den Transport der Schnitte sind statt der häufig angewandten Metallnadel spitz ausgezogene, am Ende abgeschmolzene Glasstäbe zu empfehlen. Für das Verbringen des Schnittes auf den Objektträger wird am besten statt eines Spatels das Deckgläschen selbst benutzt, indem dieses, unter die Schnitte gehalten, dieselben ausgebreitet auffängt. Für die einfache Schnittfärbung wird am häufigsten angewandt:

Die Universalmethode von Löffler.

1. Färben in alkalischer Methylenblaulösung 3—5 Minuten.
2. Differenzierung in $\frac{1}{2}-1\frac{1}{2}$ %iger Essigsäure ungefähr 10 Sekunden.
3. Entwässerung in absolutem Alkohol (Alkohol wechseln!).
4. Aufhellung in Xylol.
5. Einschließen in Kanadabalsam.

Einfache Schnittfärbungsmethode von R. Pfeiffer.

1. Färbung in verdünntem Ziehlschen Karbolfuchsin (1:10) 30 Minuten.

2. Differenzierung in einer Petrischale mit absolutem Alkohol, welchem 1–2 Ösen konzentrierter Essigsäure zugesetzt ist, solange bis eine eigentümliche graurote Verfärbung des Schnittes auftritt.

3. Entwässerung in absolutem Alkohol.

4. Xylol.

5. Kanadabalsam.

Von weiteren einfachen Schnittfärbemethoden sei noch erwähnt die

Schnittfärbungsmethode von Kossel:

Konzentrierte wässrige Methylenblaulösung (Methylenblau medizinale Höchst) wird mit der 10fachen Menge destillierten Wassers verdünnt und auf jeden Kubikzentimeter der konzentrierten Stammlösung werden 3–6 Tropfen einer 5%igen wässrigen Lösung von kristallisierte Soda hinzugefügt. Nun wird unter Umschütteln 1%ige wässrige Lösung von Eosin B. A. Extra Höchst tropfenweise zugesetzt. Auf jeden Kubikzentimeter der obenerwähnten Stammlösung des Methylenblaus kommen etwa 0,5–1,0 ccm Eosinlösung, wobei das Auftreten eines Niederschlages vermieden werden muß.

In diesem alkalischen Eosin-Methylenblaugemisch bleiben die Schnitte etwa 2 Stunden bei Zimmertemperatur oder $\frac{1}{2}$ Stunde bei 37° — diese Zeiten sind für Pestschnitte angegeben, für andere Bakterien Schnitte (z. B. Typhus usw.) genügen kürzere Färbedauern —, werden dann nach kurzem Abspülen in Wasser in sehr stark verdünnter Essigsäure differenziert und nun schnell in 70%igem, dann in absolutem Alkohol entwässert, in Xylol aufgehellt und dann in Öl oder Kanadabalsam eingebettet.

Die Bakterien erscheinen dunkelbau-violett und heben sich von dem rosagefärbten Untergrund ab.

2. Schnittfärbung nach Gram.

1. Vorfärbung der Schnitte mit Pikrokarmin.

2. Wasserspülung.

3. Färbung mit Kristallviolett oder Karbolgentianaviolett 5 bis 10 Minuten.

4. Gründliche Wasserspülung.

5. Jodjodkalium 1 Minute.

6. 3%iger Salzsäurealkohol 10 Sekunden.

7. Entwässerung in zwei bis drei Schälchen absolutem Alkohol.

8. Xylol, Kanadabalsam.

C. Spezielle Färbungsmethoden.

I. Färbung der Polkörperchen (Babes-Ernstsche Körperchen).

Diphtheriebazillenfärbung nach M. Neisser.

1. Deckglasausstrich oder Klatschpräparat.

2. Lufttrocken werden lassen.

3. Fixieren.

4. Färbung mit folgendem Gemisch:

Methylenblaupulver (Höchst)	1,0	} zwei Teile
Alkohol absolut.	20,0	
Aqua dest.	1000,0	
Acid. acet. glac.	50,0	

dazu

Kristallviolett	1,0	} ein Teil
Alkohol absolut.	10,0	
Aqua dest.	300,0	

Färbung mit diesem Gemisch 1—3 Sekunden.

5. Wasserspülung.

6. Färbung mit Chrysoidin (2 Teile in 300 Wasser bei 100° gelöst und filtriert) 3 Sekunden.

7. Wasserspülung.

R. Scheller modifiziert diese Methode, indem er beide Färbungen 15—20 Sekunden einwirken läßt. Bei der Neisserfärbung erscheinen die Babes-Ernstschen Körperchen schwarzblau; der übrige Bakterienleib braun gefärbt.

II. Chromatinfärbung.

Giemsa fand in dem „Methylenazur“ jene Komponente des Methylenblaus, welche imstande ist, die Chromatinsubstanzen distinkt (rot) zu färben. Als Giemsa-Lösung zur Romanowsky-Färbung (Grübler & Co., Leipzig) kommt eine Vereinigung von Azur II*) und Azur II-Eosin gelöst in Glycerin und Methylalkohol gebrauchsfertig in den Handel.

Methode nach Giemsa.

1. Fixation der sehr dünnen Deckglaspräparate entweder in Alkohol absolutus 15—20 Minuten oder in einem Gemisch von gleichen Teilen Äther und Alkohol 5—10 Minuten oder am besten in Methylalkohol 2—3 Minuten; Absaugen des Fixierungsmittels mit Fließpapier.

2. Färbung mit Giemsa-Lösung: in einen vollständig reinen Meßzylinder gibt man gemessene Mengen von absolut säurefreiem destilliertem Wasser (eventuell geringer Alkalizusatz), das auf 30—40° angewärmt ist. Pro Kubikzentimeter Wasser kommt aus einer Tropfflasche je 1 Tropfen Giemsa-Lösung hinzu; die Flüssigkeit wird umgeschüttelt und schnell in reine Uhrschälchen gegossen. Die Deckgläschen werden auf dieser Farblösung mit der Präparatenseite nach unten schwimmen gelassen. Färbungsdauer 15—60 Minuten (eventuell öftere Erneuerung der Farblösung).

3. Abspülen in scharfem Wasserstrahl.

4. Trocknen, Einbettung usw.

Die Färbung, welche hauptsächlich für Protozoen angewandt wird, läßt das Chromatin der Parasiten leuchtend rot, das Protoplasma derselben blau erscheinen. Zellkerne erscheinen rot bis violett, das Zellprotoplasma blau. Rote Blutkörperchen erscheinen rosa.

*) Azur II besteht aus gleichen Teilen reinen Methylenazurs und reinen Methylenblaus.

Schnellfärbung nach Giemsa.

1. Die lufttrockenen dünnen Objektträgerausstriche (Präparatenseite nach oben) werden mit einem Gemisch von Giemsa-Lösung mit gleichen Teilen Methylalkohol in einer Petrischale überdeckt; Farbdauer $\frac{1}{2}$ Minute.
2. Zusatz von 10–15 ccm destillierten Wassers; unter Hin- und Herschwenken der Schale 3–5 Minuten einwirken lassen.
3. Gründliche Ausspülung mit Wasser, Trocknen, Einbetten.

Färbung von Feuchtpräparaten nach Giemsa.

1. Fixierung der feuchten dünnen Deckglasausstriche mit der Schichtseite nach unten auf Sublimatalkohol (2 Teile konzentrierte wässrige Sublimatlösung + 1 Teil absoluter Alkohol) 12–24 Stunden.
2. Kurzes Waschen in Wasser.
3. Behandlung mit einer Lösung von Jodkali 2,0 destilliertes Wasser 100,0, Lugolsche Lösung 3,0 durch 5–10 Minuten.
4. Kurzes Abwaschen in Wasser.
5. Einlegen in eine 0,5%ige wässrige Lösung von Natriumthiosulfat 10 Minuten. Schichtweise nach oben. Das durch Jod gelblich gewordene Präparat blaßt vollständig ab.
6. 5 Minuten waschen in fließendem Wasser.
7. Färbung mit frisch verdünnter Giemsa-Lösung 1–12 Stunden, eventuell auch länger.
8. Wasserspülung.
9. Abspülen und Hindurchführen durch folgende Reihen:
 - a) Azeton 95 ccm + Xylol 5 ccm,
 - b) Azeton 70 ccm + Xylol 30 ccm,
 - c) Azeton 70 ccm + Xylol 30 ccm,
 - d) Xylol rein.
10. Einbettung usw.

Methylenblau-Eosinfärbung für Ausstriche.

1. Färben mit einer frischen Mischung von 30 Teilen Löffler-scher Methylenblaulösung, mit 10 Teilen gesättigter alkoholischer Eosinlösung $\frac{1}{2}$ Minute.
2. Wasserspülung usw.

Methylenblau-Eosinmethode nach Jenner bzw. Mai-Grünwald.

1. Färben der nichtfixierten trockenen Deckglasausstriche mit einer methylalkoholischen Lösung von Eosin-Methylenblau (gebrauchsfertig bei Grübler, Leipzig) einige Minuten bis einige Stunden.
2. Abspülen in Wasser + einige Tropfen Farblösung.
3. Trocknen usw.

Schnittfärbung und Ausstrichfärbung mit Methylenblau-Eosin nach Lentz

(angegeben zum Nachweis Negrischer Körperchen).

1. 2–3 mm dicke Querschnitte vom Ammonshorn werden mit der Schnellhärtungs- und Einbettungsmethode nach Henke-Zeller behandelt. Die Schnitte werden auf dem Objektträger angetrocknet, dann eine Minute in Alkohol absolutus eingelegt.

2. Färbung mit Eosinlösung (Eosin extra B Höchst 0,5, 60% iger Alkohol 100,0).

3. Abspülung mit Wasser.

4. Färbung 1 Minute in Löfflers Methylenblau.

5. Wasserspülung, Trocknen mit Fließpapier.

6. Differenzierung in Alkohol absolutus 30,0 + 5 Tropfen 1% iger Lösung von Natronlauge in Alkohol absolutus (bis blaßrosa Färbung).

7. Differenzieren in absolutem Alkohol 30,0 + 1 Tropfen 50% iger Essigsäure, bis die Ganglienzüge noch eben als schwach blaugefärbte Linien sichtbar sind.

8. Kurze Spülung in Alkohol absolutus.

9. Xylol usw.

Die Untersuchung kann auch mit frischem Material erfolgen, indem man das Ganglienzellmaterial zwischen zwei Objektträger zerquetscht, die noch feuchten Ausstriche einige Minuten im Methylenalkohol fixiert, kurz in absolutem Alkohol abspült und die Präparate, wie oben von 2. an beschrieben ist, weiterbehandelt.

Die Einschlüsse erscheinen karmoisinrot, ihre Innenkörperchen blau, die Ganglienzellen und ihre Kerne hellblau, die Kernkörperchen schwarzblau und Erythrozyten zinnberrot.

Färbung von Blutparasiten nach Manson.

1. Färbung der fixierten Ausstrichpräparate durch 10—15 Sekunden mit folgender Boraxmethylenblaulösung: 2,0 g Methylenblau med. pur. Höchst werden in 100,0 ccm kochender 5% iger Boraxlösung gelöst. Diese lange Zeit haltbare Lösung wird vor dem Gebrauche mit destilliertem Wasser so verdünnt, daß sie in einer Schicht von 1 cm Dicke eben durchsichtig wird.

2. Gründliches Spülen mit Wasser. Die Präparate sollen mattgrün aussehen.

3. Trocknen usw.

Die Kerne der Leukozyten und die Blutparasiten sind stark blau gefärbt, die roten Blutkörperchen grünlich.

III. Färbung von Gonokokken nach Pappenheim-Saathoff.

A. für Ausstriche.

1. Färbung der fixierten Ausstrichpräparate durch 1—2 Minuten mit folgender Farblösung:

Methylgrün	0,15,
Pyronin	0,5,
96% iger Alkohol	5,0,
Glyzerin	20,0,
2% Karbolwasser ad	100,0;

hierauf filtrieren.

2. Wasserspülung.

3. Trocknen usw.

Gonokokken rot, Kerne blau.

B. für Schnitte.

1. Färbung mit der oben angeführten Methylgrün-Pyroninlösung 2—4 Minuten.

2. Spülen in Wasser bis das anfangs grünliche Spülwasser blaurot wird.
3. Mit Fließpapieren leicht abtrocknen.
4. Abspülen in absolutem Alkohol durch wenige Sekunden.
5. Wenn keine rötlichen Farbwolken mehr abgehen, Aufhellung in Xylol.
6. Einschließung in Balsam oder Zedernöl.
(s. auch VI.: die vitale Färbung nach Plato).

IV. Methode der Silberimprägnierung der Spirochaeten in Schnitten nach Levaditi.

1. Höchstens 2 mm dicke Organscheiben werden 24 Stunden in einer 10%igen Formalinlösung fixiert.
2. 96% Alkohol 12—15 Stunden.
3. Destilliertes Wasser, das mehrmals gewechselt wird, bis die Scheiben zu Boden sinken.
4. Imprägnierung in folgender frisch bereiteten Mischung von 90 ccm 1,5%iger Silbernitratlösung und 10 ccm reinsten Pyridins in dunkler mit Glasstopfen fest verschlossenen Flasche 2—3 Stunden bei Zimmertemperatur und weitere 3—5 Stunden bei 45—50° C, eventuell bis zu 6 Tagen bei Zimmertemperatur.
5. Abspülen in 10%iger Pyridinlösung.
6. Ohne Wasserspülung in folgende frische Mischung: 90 ccm einer frischen 4%igen Pyrogallollösung mit 10 ccm Azeton; 85 ccm dieser Lösung + 15 ccm Pyridin purissimum in dunkler Flasche mit Glasstopfen; 15 Stunden bis 2 Tage.
7. Abspülen mit Wasser, Härtung in Alkohol von steigenden Konzentrationen, Einbettung in Paraffin. Die Spirochaeten erscheinen schwarz versilbert.

V. Färbung säurefester Bakterien.

Die Methoden beruhen auf dem Prinzip, daß sich die säurefesten Bakterien schwer färben, aber die einmal angenommene Farbe sehr intensiv festhalten (bedingt durch fett- und wachsartige Stoffe des Bakterienkörpers).

a) Methode nach Ziehl-Neelsen für Ausstriche.

1. Färbung der fixierten Ausstriche mit konzentriertem Karbolfuchsin unter Aufkochen 2 Minuten.
2. Entfärbung entweder in 5%iger Schwefelsäure oder 20%iger Salpetersäure durch 10 Sekunden mit darauffolgender Differenzierung in 70% Alkohol bis das Präparat schwach rosa bis farblos erscheint, oder Entfärbung in Vereinigung der Säure- und Alkoholbehandlung mit 70% Alkohol, dem 3% Salzsäure zugesetzt ist, 10 Sekunden.
3. Wasserspülung.
4. Nachfärbung mit wässriger oder Löfflerscher Methylenblaulösung.
5. Wasserspülung usw.

b) Korallin-Methylenblaumethode.

1. Färbung der Ausstriche mit Karbolfuchsin wie bei Ziehl-Neelsen.

2. Ohne Wasserspülung 1 Minute folgende Lösung:
Korallin (Rosolsäure) 1,0, gesättigte Lösung von Methylenblau-
pulver in Alkohol absolutus 100,0, Glycerin 20,0.

3. Spülung, Trocknung, Einbettung.

Die beschriebenen Methoden lassen Tuberkelbazillen rot, die Gewebszellen und anderen Bakterien blau erscheinen.

c) Methode zur Färbung der Tuberkulosegranula nach Much für Ausstriche.

1. 10 ccm konzentrierte alkoholische Lösung von Methylviolett BN in 100 ccm 2%iger Karbolsäurelösung gut filtriert. Färbedauer 24 Stunden bei 37°.

2. Lugolsche Lösung 1—5 Minuten, auch 12 Minuten.

3. 5% Salpetersäure 1 Minute.

4. 3% Salzsäure 10 Sekunden.

5. Differenzieren in Azetonalkohol (gleiche Teile), bis kein Farbstoff mehr entweicht.

6. Nach Abspülen in Wasser usw. Untersuchen in Öl oder Gegenfärbung mit 1% Safranin 5—10 Sekunden oder Bismarckbraun 1 Minute oder stark verdünnter Fuchsinlösung.

7. Wasserspülung, Trocknung usw.

d) Methode von Weiß.

Die Methode färbt mit einer Mischung von 1 Teil der von Much angegebenen konzentrierten alkoholischen Methylviolettlösung mit 3 Teilen Karbolfuchsin.

Nach den Methoden von Much und Weiß färben sich die Granula schwarzblau.

e) Färbung von säurefesten Bazillen in Schnitten.

Die Schnitte bleiben in Karbolfuchsin während einer Stunde bei 37° oder 24 Stunden bei Zimmertemperatur, werden darauf mit 1%igem Salzsäurealkohol (1 Salzsäure, 100 Alkohol von 70%) entfärbt und mit verdünnter wässriger Methylenblaulösung etwa 2 Minuten nachgefärbt.

Schmorl empfiehlt folgendes Verfahren:

1. Überfärben der Schnitte in Hämatoxylinlösung; 2. gründliches Auswaschen in Wasser $\frac{1}{2}$ Stunde; 3. Färben in Karbolfuchsin $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde bei 37°; 4. Entfärben der der warmen Lösung entnommenen Schnitte in 1%igem Salzsäurealkohol 1 Minute; 5. Auswaschen in 70%igem Alkohol 2—3 Minuten; 6. Abspülen in Wasser; 7. Übertragen in Lösung von Lithiumkarbonat (1 Teil konzentrierter Lösung auf 10 Teile Wasser) bis die Schnitte blau erscheinen; 8. Abspülen in Wasser 5—10 Minuten; 9. Alkohol absol., Xylol, Balsam.

Zwischen 8—9 kann bei Sublimathärtung Eosinfärbung eingeschaltet werden.

Leprabazillenfärbung.

a) Färbung wie für Tuberkelbazillen, doch kürzere Säure- und Alkoholbehandlung.

b) Methode von Baumgarten.

1. Färbung in sehr verdünnter alkoholischer Fuchsinlösung 5 Minuten.

2. Entfärbung 15–20 Sekunden in einer Mischung von Alkohol 10,0 + Salpetersäure 1,0.
 3. Wasserspülung.
 4. Nachfärbung mit Methylenblau.
- Der Tuberkelbazillus bleibt bei dieser Methode noch ungefärbt.

VI. Die vitale Färbung.

Die Färbungsmethoden, die bis jetzt beschrieben worden sind, sind ein großer Eingriff in die Struktur des Bakteriums, so daß vielfach Einzelheiten der Struktur durch die Methode verloren gehen, andererseits künstlich Strukturverhältnisse vorgetäuscht werden, welche das lebende Bakterium nicht aufweist. Diese Fehlerquelle sucht die vitale Färbung zu vermeiden; sie ist dazu bestimmt, Strukturdetails des lebenden Bakteriums darzustellen. In Wirklichkeit aber dürfte auch die vitale Färbung diese Zwecke immerhin nur unvollständig erfüllen, da auch durch sie die Bakterien in ihrer Vitalität geschädigt werden.

Von den gebräuchlichen Methoden der vitalen Färbung seien erwähnt:

1. Vitale Färbung nach Nakanishi. Auf vollständig reinem Objektträger wird eine in der Wärme gesättigte, wässrige, siedende Methylenblaulösung aufgestrichen: diese trocknet fast augenblicklich, hierauf wird mit einem trockenen Lappen gerieben, bis der Objektträger eine himmelblaue Färbung angenommen hat. Dasselbe wird erreicht durch Auftropfenlassen von einigen Tropfen warm gesättigter filtrierter Methylenblaulösung, welche dann ebenfalls mit einem trockenen Lappen so lange gewischt wird, bis ebenfalls himmelblaue Färbung eingetreten ist. Auf ein Deckglas wird sodann ein Tropfen der zu untersuchenden Bakterienaufschwemmung bzw. des zu untersuchenden bakterienhaltigen Materials gebracht. Die Deckgläser werden hierauf auf den gefärbten Objektträger gelegt. Sämtliche Bakterien, sogar die Bakterien der Tuberkulosegruppe, werden nach dieser Methode gut gefärbt.

2. Vitale Färbung nach Plato. Die Färbung wird hauptsächlich für Gonokokken angewandt. Ein Tröpfchen Eiters wird mit einem Tröpfchen verdünnter Neutralrotlösung (1 ccm konzentrierte wässrige Neutralrotlösung in 100 ccm 0,8%ige Kochsalzlösung) vermischt; darauf kommt ein Deckglas; oder die Untersuchung erfolgt im hängenden Tropfen. Die intrazellulär gelegenen Gonokokken färben sich stark rot, während alle extrazellulär gelegenen Gonokokken schwach oder gar nicht gefärbt werden.

III. Kapitel.

Die Bakterienzüchtung.

A. Nährbodenbereitung.

1. Sterilisation der Gefäße und der Nährböden.

Wenn wir aus einem Material Bakterien züchten wollen, müssen wir sicher sein, daß ein Wachstum von Bakterienkolonien nicht etwa

auf Bakterien zurückzuführen ist, welche aus Verunreinigungen der Gefäße oder des Nährbodens stammen. Ebenso müssen wir auch zum Zwecke der Erzielung und der Weiterzüchtung von Reinkulturen das Vorhandensein von Bakterien im Innern der Gefäße sowie in den Nährböden verhüten. Daher müssen sowohl die Glasgefäße als auch die Nährböden sterilisiert werden.

a) Sterilisation der Gefäße.

Die gut gewaschenen, gründlich von jedweder Verunreinigung befreiten Glasgefäße werden in trockener Hitze, und zwar in einem Heißluftsterilisator bei 150–200° $\frac{1}{2}$ Stunde sterilisiert. Zuvor müssen sie sorgfältig gereinigt und namentlich von jeder Spur Säure oder Alkali befreit, sodann getrocknet werden. Flaschen, Kolben, Reagenzgläser werden mit einem festsitzenden Wattebausch (fettfreie Watte!) verschlossen. Töpfe, Bechergläser, Reibeschalen usw. können mit Fließpapier umhüllt werden. Bei Anwendung von Wattedropfen bzw. Fließpapier darf die Temperatur 180° nicht übersteigen, da sonst Watte und Fließpapier verbrennen. Die Temperatur war richtig, wenn sich Watte und Fließpapier leicht gebräunt haben. Pipetten werden entweder in besonderen Blechbüchsen oder, in Fließpapier eingewickelt, sterilisiert. Die Gegenstände werden zumeist in Drahtkörben, welche verzinkt sind, untergebracht und so in den Heißluftsterilisator gesetzt. Wichtig ist eine langsame Abkühlung der Gefäße zur Vermeidung von Glasbruch. Für manche Zwecke müssen Gefäße, deren Armatur Trockensterilisation nicht verträgt, im Dampfe sterilisiert werden.

b) Nährbodensterilisation.

Die Sterilisation der Nährböden geschieht entweder im strömenden oder gespannten Dampfe.

Im Kochschen Dampftopf werden die Nährböden im strömenden Dampf desinfiziert. Der von Robert Koch angegebene Apparat besteht aus einem kupfernen Wassertopf mit Wasserstandsrohr oder mit einer Regulierungsvorrichtung für ständigen Wasserzufluß. Die Anheizung dieses Topfes erfolgt von unten. Der Topf verlängert sich in einen mit doppelten Mantel versehenen Zylinder von ungefähr 50 cm Höhe und 25 cm (oder darüber) Durchmesser, welcher von außen mit Asbest oder Linoleum — schlechte Wärmeleiter — umhüllt ist. Auf diesem Zylinder sitzt ein leicht abnehmbarer Deckel mit einer Öffnung für einen Thermometer. Der Sterilisationsraum ist vom Wasserbehälter durch einen Rost getrennt. In diesen Dampftopf kommen zwei kupferne Einsatzgefäße mit durchlochem Boden, die übereinandergestellt werden können oder ebenso große Drahtkörbe; für manche Zwecke ist ein einziges, den ganzen Topf ausfüllendes Einsatzgefäß vorzuziehen.

Am zweckmäßigsten ist es, den Dampfeintritt von oben her geschehen zu lassen, weil hierdurch eine gleichmäßigere Verteilung des Dampfes an Stelle der kälteren, schweren Luft, die ausgetrieben wird, erfolgt.

Neuerdings werden Modifikationen des Kochschen Dampftopfes (Lautenschläger) benutzt, welche einen geringen Überdruck und so eine Temperatur zwischen 101 und 105° erzeugen. Das Prinzip

beruht darauf, daß statt des losen Deckels ein aufschraubbarer dampfdichter Deckel benutzt wird. Die Temperatur wird durch einen Thermoregulator geregelt und konstant gehalten.

Substanzen, die eine höhere Temperatur als 100° vertragen, werden namentlich, wenn es sich um Sporenabtötung handelt, im Autoklaven sterilisiert, welche meist mit 2 Atmosphären Überdruck = 130° arbeiten. Auch an diesen Apparaten sind Regulatoren angebracht, welche den gewünschten Überdruck konstant erhalten.

Viele Substanzen verändern sich durch allzulange Sterilisation bei hoher Temperatur, so leiden auch unsere gebräuchlichen Nährböden unter allzulanger Dampfeinwirkung. Daher wendet man die fraktionierte Sterilisation nach Tyndall an, indem man die Substanzen an drei aufeinanderfolgenden Tagen je $\frac{1}{2}$ Stunde im strömenden Dampf sterilisiert. Es soll bezweckt werden, daß die vegetativen Formen der Bakterien bereits mit der ersten Sterilisation abgetötet werden, während den Sporen Gelegenheit zum Auskeimen in vegetative Formen gegeben wird, die nun den nächsten Tag, eventuell am 3. Tage abgetötet werden.

Die angegebene Sterilisationsdauer bezieht sich auf die Zeit, in welcher der zu sterilisierende Nährboden tatsächlich der vorgeschriebenen Temperatur ausgesetzt ist. Man muß daher den Sterilisationsbeginn von dem Zeitpunkte aus berechnen, wo die vorgeschriebene Temperatur im Dampftopfe erreicht ist. Außerdem muß man auch die Zeit des Eindringens der Hitze bis in die Mitte der Nährbödengefäße ebenfalls in Abrechnung bringen. Man wird deshalb zu sterilisieren haben Nährbodenröhrchen $\frac{1}{2}$ Stunde, Nährbodenkolben von 1— $1\frac{1}{2}$ l Inhalt 1 Stunde, von 2—5 l Inhalt $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden, von 5—10 l Inhalt 2— $2\frac{1}{2}$ Stunden.

Bei eiweißhaltigen Substanzen, so z. B. Körperflüssigkeiten aller Art, erfolgt bei einer Erhitzung über 60° Koagulation des Eiweißes. Will man diese Substanzen sterilisieren, ohne daß Koagulation eintritt, so kann man dies erreichen, wenn man sie an 5—8 aufeinanderfolgenden Tagen bei einer Temperatur von 58 — 60° je 1— $1\frac{1}{2}$ Stunden erhitzt und so fraktioniert sterilisiert.

Es sei hier bemerkt, daß einerseits diese, wenn auch schonende fraktionierte Sterilisation bei 58 — 60° dennoch vielfach die Substanzen schädigt, so daß sie für manche Nährböden weniger brauchbar werden, und daß andererseits doch nicht immer Keimfreiheit erzielt wird. Es ist daher ratsam, wenn möglich Körperflüssigkeiten, wie z. B. Serum, Aszites, Hydrozelenflüssigkeit usw., steril zu entnehmen. Bei Schlachthoftieren kann man das vom Blut sich absetzende Serum mit Erfolg durch Auffangen über Chloroform (Kirchner) sterilisieren. Vor dem Gebrauch kann dann das Chloroform, welches bereits bei 65° siedet, durch mäßiges Erwärmen verdampft werden.

Außerdem kann man zum Zwecke der keimfreien Gewinnung der Substanzen Bakterienfilter anwenden.

2. Herstellung der Nährböden.

Allgemeine Regeln.

a) Die Nährböden müssen in Glasgefäßen bereitet sein, welche kein Alkali abgeben.

b) Die Nährböden müssen steril sein (s. voriger Abschnitt).

c) Wichtig ist für die Bereitung der Nährböden die Neutralisierung und Alkalisierung der Nährböden.

Für gewöhnlich wird der Lackmusneutralpunkt bestimmt: Man fügt zum flüssigen resp. flüssiggemachten Nährboden unter Umschütteln mit der Pipette tropfenweise konzentrierte Sodaauslösung hinzu, bis blaues Lackmuspapier sich nicht mehr rötet, bzw. Lackmusneutralpapier unverändert bleibt. Von diesem Lackmusneutralpunkt ausgehend, fügt man die entsprechende Menge Normalsodalösung bzw. Normalsalzsäurelösung hinzu. Für die meisten Zwecke genügt es, wenn man zu 1 l eines lackmusneutralen Nährbodens 10 ccm Normalsodalösung hinzusetzt. Zum Wachstum von Choleravibrionen, Streptokokken, Pneumokokken usw. verwendet man Nährböden mit stärkerem Alkalizusatz.

Genauer (für manche Zwecke unerlässlich), wenn auch umständlicher, ist die Herstellung der Reaktion vom Phenolphthaleinpunkt aus: 5 ccm des Nährbodens werden mit 45 ccm destillierten Wassers ein paar Minuten gekocht. Hierauf werden einige Tropfen Phenolphthalein zugesetzt; Rotfärbung zeigt alkalische Reaktion, Farblosigkeit saure Reaktion an. Nun bestimmt man durch vorsichtige Titration mit $\frac{1}{10}$ -Normalalkali bzw. $\frac{1}{10}$ -Normalsäure genau die Alkali- bzw. Säuremenge, welche zur Neutralisierung von 5 ccm Nährboden nötig sind. Man kontrolliert nochmals mit $\frac{1}{100}$ -Normallösung, rechnet dann auf die gesamte Nährbodenmenge um. Je nach dem gewünschten Alkaligrad (der Phenolphthaleinneutralpunkt bedeutet eine stark alkalische Reaktion gegen Lackmuspapier) setzt man dann die Hälfte oder zwei Drittel der berechneten Menge zu dem Gesamtnährboden zu.

d) Die Nährböden sollen klar sein.

Zur Vermeidung von Trübungen nach der Filtration verwendet man die Klärung mit Hühnereiweiß. Entweder wird der gesamte Inhalt von ein oder zwei Eiern in einem Glase zerrührt und dann zu den auf 50° abgekühlten Nährböden hinzugefügt, oder es wird zu diesem Zweck nur das Weiße der Eier verwandt; die Nährbodenkolben werden nunmehr stark geschüttelt und etwa $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampftopf gekocht.

Statt Eiern kann auch eine 20%ige Lösung von käuflichem Eiweiß oder Tierkohle genommen werden.

e) Wichtig ist eine gute Filtration der Nährböden.

Die Filtration kann erfolgen durch Koliertücher, Filtrierpapier oder Watte.

Die Filtration durch Koliertücher gibt, wenn man von dem Auftreten eines kleinen Niederschlages absieht, für die meisten Zwecke brauchbare Resultate.

Ganz klare Nährböden erreicht man beim Filtrieren durch Filtrierpapier, welches am besten als doppeltes Faltenfilter benutzt wird. Bei Bouillon, Gelatine geht die Filtration durch diese Faltenfilter schnell und gut vonstatten; schwieriger gestaltet sich die Filtration bei Agar, welcher nur langsam filtriert. Hier muß wegen der sonst erfolgenden Erstarrung des Nährbodens im Filter die Filtration oft stundenlang im Dampftopf oder unter Zuhilfenahme eines heizbaren Trichters erfolgen. Unter dieser langen Erhitzung kann die Beschaffenheit der Agarnährböden leiden.

Daher wird vielfach statt der Filtration durch Filtrierpapier die Filtration durch fettfreie weiße Watte, die meist in mehreren Lagen übereinander angewandt wird, vorgezogen.

Fleischwasser.

Zur Herstellung des Fleischwassers, welches die Grundlage für die meisten Nährböden darstellt, wird Rindfleisch oder Pferdefleisch benutzt. Da das Pferdefleisch bedeutend billiger ist, wird es meistens dem Rindfleisch vorgezogen.

Die Herstellung des Fleischwassers geschieht folgendermaßen:

Fettfreies Fleisch wird, von den Sehnen befreit, in einer Fleischhackmaschine zerkleinert. Von dem gehackten Fleisch wird eine bestimmte Menge gewogen und mit der doppelten Menge destillierten Wassers oder Leitungswasser übergossen; das Ganze wird umgeschüttelt und 24 Stunden in der Kälte stehen gelassen. Hiernach wird das Fleischwasser durch ein grobes Leinwandtuch filtriert, das zurückgebliebene Fleisch insgesamt auf das Tuch gebracht und mit der Hand oder unter Anwendung einer Fleischpresse ausgedrückt.

Statt Fleisch kann man auch Plazenta verwenden.

Nährbouillon.

Fleischwasser wird mit 1% Pepton und $\frac{1}{2}$ % Kochsalz versetzt, $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampftopf gekocht, neutralisiert bzw. schwach alkalisch gemacht, sodann nochmals 1— $\frac{1}{2}$ Stunden im Dampftopf gekocht, hierauf in sterile Röhren abgefüllt. Die Reagenzröhren werden hierauf an drei aufeinanderfolgenden Tagen je $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampftopf bei 100° sterilisiert.

Nährgelatine.

Zu Fleischwasser — besser als zu Nährbouillon, von der man auch ausgehen kann — werden hinzugesetzt 1% Pepton, $\frac{1}{2}$ % Kochsalz und 10% beste Tafelgelatine (im Sommer 12—15% Gelatine). Das Gemisch wird im Wasserbade bei 50° erwärmt, bis die Gelatine geschmolzen ist. Sodann neutralisiert, mit Ei geklärt, im Dampftopf so lange gekocht, bis unter Ausfällung des Eiweißes die Lösung klar wird, danach filtriert, in sterile Reagenzgläschen gefüllt, welche hierauf an drei aufeinanderfolgenden Tagen je $\frac{1}{2}$ Stunde sterilisiert werden.

Nähragar.

Da der Schmelzpunkt der Gelatine bei 29—30° liegt, so eignet sie sich nicht als Nährboden für die Züchtung bei 37°. Statt ihrer werden deshalb jetzt fast ausschließlich Nährböden angewandt, welche aus Agar-Agar (auch Gelose genannt) hergestellt sind. Agar-Agar ist eine Droge, aus ostindischen Algen. Die Herstellung des Nähragars geschieht folgendermaßen:

Zu dem Fleischwasser werden hinzugesetzt 1% Pepton, $\frac{1}{2}$ % Kochsalz, 2% Agar-Agar in Fäden. Es ist zu empfehlen, die feinschnittenen Agarfäden schon ein paar Stunden vor den anderen Zusätzen zuzufügen, damit der Agar aufweicht und so eine schnellere Auflösung vorbereitet wird. Das Gemisch wird im Dampftopf 2 Stunden oder so lange, bis der Agar-Agar sich gelöst hat, gekocht, sodann mit

konzentrierter Sodalösung neutralisiert, mit Ei geklärt, sodann im Dampftopf $\frac{1}{2}$ Stunde gekocht, hierauf wird die Reaktion nochmals geprüft, eventuell durch Sodazusatz korrigiert, dann wird der Agar filtriert, in Röhren abgefüllt und an drei aufeinanderfolgenden Tagen je $\frac{1}{2}$ Stunde sterilisiert. (Soll der Nährboden in Kolben aufbewahrt werden, so muß 1— $1\frac{1}{2}$ Stunden sterilisiert werden.)

Für gewisse Zwecke wird statt 2% Agar-Agar 3% verwandt, z. B. in solchen Fällen, wo der Nähragar vor dem Gebrauch noch durch andere Zusätze verdünnt werden muß.

Glyzerinnährböden.

Für manche Zwecke, z. B. für die Züchtung von Tuberkelbazillen, ist ein Zusatz von 2—8% Glycerin förderlich. Der Zusatz geschieht am besten nach dem Neutralisieren.

Traubenzuckernährböden.

Für gewisse Bakterien eignen sich besser als die gewöhnlichen Nährböden Nährböden, welchen 0,5—2% Traubenzucker nach dem Filtrieren zugesetzt werden.

Die Traubenzuckernährböden werden auch zu Anaerobenzüchtungen verwandt. Es empfiehlt sich da ein Zusatz von 1% Traubenzucker und 0,5% ameisensaures Natron zu gewöhnlichem Agar.

Lackmuszusatz

zu Agar erfolgt zum Zwecke der Differenzierung einander ähnlicher Bakterien. Lackmus dient hier als Indikator für die Zersetzung verschiedener Zuckerarten, die unter Bildung von Säuren erfolgt. (S. Kapitel: Typhus.)

Milch.

Frische Milch, die am besten durch Zentrifugieren entrahmt wird, wird in sterile Reagenzgläser gefüllt und an drei aufeinanderfolgenden Tagen bei 100° im Dampftopf sterilisiert. Zu hohe Temperatur sowie zu langes Sterilisieren verändert das Eiweiß und den Milchzucker der Milch. Da aber die angegebene Sterilisation der Milch oftmals nicht imstande ist, die sehr widerstandsfähigen Sporen in ihr abzutöten, so empfiehlt es sich, die Milchröhren entweder längere Zeit zu beobachten oder bei 37° durch 3 Tage auf ihre Sterilität zu prüfen. Die Milch wird als flüssiger Nährboden ohne Zusatz gebraucht, oder sie wird zur Herstellung für Milchagar mit gleichen Teilen Nähragar gemischt und dient in dieser Form zur Diagnose der peptonisierenden Bakterien; bei 37° tritt infolge Peptonisierens des Kaseins eine Aufhellung des weißen Nährbodens in der Umgebung der peptonisierenden Kolonie auf.

Molke,

welche hauptsächlich zur Diagnose der Bakterien der Koli-Typhusgruppe als Lackmusmolke verwandt wird, wird folgendermaßen hergestellt:

Vollmilch wird mit der gleichen Menge destillierten Wassers vermischt, auf 40—50° erwärmt, mit ein wenig 30%iger Salzsäure angesäuert, bei 50—55° im Wasserbade durch 1 Stunde erhitzt, so daß

alles Kasein ausfällt. Die Molke wird durch Filtration vom Kasein befreit; sodann genaue Neutralisation mit Sodalösung; kochen durch 1—2 Stunden; filtrieren bis zur Klarheit; Zusatz von Lackmustinktur bis zur Violettfärbung; abfüllen in Reagenzgläschen, welche an 3 Tagen je 15 Minuten sterilisiert werden.

Galle.

Die Gallenblase vom Rind wird mit einem spitzen Messer angestochen, und unter Druck in einen Glaskolben entleert; die erhaltene Galle wird $\frac{1}{4}$ Stunde im Dampftopfe gekocht und dann in Reagenzröhrchen zu 5 ccm abgefüllt, welche hierauf an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 20—30 Minuten bei 100° sterilisiert werden.

Brot.

Trockenes Graubrot oder Weißbrot wird fein zermahlen, sodann wird so viel in Erlenmeyerkolben gegeben, daß der Boden allenthalben bedeckt ist, sodann wird so viel Wasser hinzugegeben, daß das ganze Pulver sich aufweicht und einen dicken Brei bildet; der Brotbrei wird an drei aufeinanderfolgenden Tagen im Dampf sterilisiert. Bei saurer Reaktion ist er ein vorzüglicher Nährboden für Schimmelpilze.

Kartoffeln.

Die Kartoffel wurde als erster fester Nährboden in früheren Zeiten zur Züchtung der Bakterien in weitem Umfange benutzt. Trotz des Säuregehaltes — der sich übrigens durch Alkali abstumpfen läßt — wachsen die meisten Bakterien auf der Kartoffel mehr oder minder gut. Gegenwärtig ist die Anwendung der Kartoffel als Bakterien-nährboden eine beschränkte.

Die halbierte Kartoffel.

Große, gute Salatkartoffeln werden mit der Kartoffelbürste unter dem Strahl der Wasserleitung oder in einer Schüssel mit warmem Wasser sorgfältig gereinigt. Der in Vertiefungen liegende Schmutz und die sogenannten „Augen“ werden mit dem Messer ausgekratzt. Die Schale muß hierbei nach Möglichkeit geschont werden. Sodann werden die Kartoffeln $\frac{1}{2}$ Stunde in $1^{\circ}/_{00}$ Sublimatlösung gebracht, hierauf in Wasser gespült und $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunde im Dampftopf gekocht. Während dieser Zeit wird der Boden großer sterilisierter Doppelschalen mit Filtrierpapier, welches in Sublimatlösung getaucht war, aber nicht zu feucht sein darf, bedeckt und so eine feuchte Kammer hergestellt.

Die aus dem Dampf genommenen Kartoffeln werden, nachdem sie genügend abgekühlt sind, zwischen Daumen und Zeigefinger, bzw. zwischen Daumen, Zeige- und Mittelfinger der linken Hand (zuvor Händedesinfektion) genommen und mit einem in der Flamme sterilisierten, noch warmen Messer an der größten Peripherie durchschnitten. Die beiden Hälften werden erst auf dem Boden der feuchten Kammer auseinandergeklappt.

Kartoffelscheibe von Esmarch.

Gut gebürstete und gewaschene Kartoffeln werden geschält und in Scheiben von $\frac{1}{2}$ —1 cm Dicke zerschnitten. Sodann kommt je eine

Scheibe in ein steriles Doppelschälchen von 4—5 cm Durchmesser und wird darin 45 Minuten im Dampf sterilisiert.

Schräg halbierte Kartoffelzylinder.

Die gereinigten Kartoffeln werden an beiden Enden abgekappt, sodann wird mit einem Korkbohrer ein etwa 4 cm langer Zylinder von ungefähr 15 mm Durchmesser ausgestochen. Der Zylinder wird in der Diagonale durchschnitten, abgewaschen, jede Hälfte kommt in ein mit Watte verschlossenes Reagenzglas und wird hierauf sterilisiert. Das Kartoffelstück ruht entweder in diesem Reagenzglase auf einer 2 cm über dem Reagenzglasboden angebrachten Einkerbung oder auf einem 2—3 cm langen Glasstäbchen. Diese Vorrichtungen werden zu dem Zwecke angewandt, damit man unter die Kartoffelscheibe auf dem Boden des Reagenzglases etwas Wasser bringen kann, welches die Austrocknung der Kartoffelscheibe verhüten soll.

Kartoffeln werden auch in Substanz und auch als Kartoffel-extrakt zur Herstellung spezieller Nährböden verwendet.

Nährböden mit Blutzusatz.

Blutzusatz zu den Nährböden ist für die Zucht mancher pathogener Bakterien notwendig, wie zuerst R. Pfeiffer für den Influenzabazillus fand, oder für das Wachstum anderer pathogener Mikroorganismen besonders förderlich. Steril entnommenes Menschenblut oder Tierblut wird entweder sofort nach der Entnahme der Bouillon oder dem flüssigen auf 45° abgekühlten Nähragar zugesetzt, bzw. auf der Oberfläche des erstarrten Agars ausgestrichen; oder das Blut wird steril in Erlenmeierkolben mit Glasperlen aufgefangen und erst nach dem Defibrinieren, welches durch Schütteln erfolgt, verwendet. Bei Zusatz des Blutes zu verflüssigtem festen Nährboden muß gleich nach Zusatz des Blutes der Nährboden gut durchgemischt und schnell in die Lage gebracht werden, in der er erstarren soll.

Nährböden mit Zusatz von Blutserum, Exsudaten usw.

Das Blutserum stellt einen Nährboden dar, der für pathogene Bakterien infolge seiner Zusammensetzung außerordentlich günstige Ernährungsbedingungen bietet. Das Blutserum kann entweder als flüssiger Nährboden benutzt werden, oder es kann im erstarrten Zustande als fester Nährboden Anwendung finden. Wichtig ist die sterile Entnahme und sterile Aufbewahrung des Blutserums.

Blutserum vom Menschen gewinnt man entweder durch Venae-punktion oder aus Nabelschnurblut, oder auch aus der Leiche.

Die sicherste Methode, um steriles Blutserum von Tieren zu gewinnen, ist die Venaepunktion aus der Vena jugularis. Die Methode gestattet nicht nur eine leichte Anwendung bei Tieren, welche im Institutsstall sich befinden, sondern sie ist auch anwendbar in den Schlachthöfen (vor der Schlachtung des betreffenden Tieres).

Meist gewinnt man aber Blut und Blutserum von Schlachtieren bei der gewöhnlichen Schlachtprozedur. Hierbei muß bemerkt werden, daß zum Zwecke der sterilen Entnahme der erste meist stark verunreinigte Blutstrahl nicht verwendet werden darf, während bei Auffangen

der nachfließenden Portionen unter aseptischen Kautelen in sterilen Zylindern die Gewinnung sterilen Serums sich ermöglichen läßt.

Die Methode der Serumgewinnung ist kurz folgende:

Das Blut wird unter aseptischen Kautelen in gründlich gereinigten und sterilisierten mit Watte oder überfallendem Deckel verschlossenen hohen Glaszylindern aufgefangen. Sodann werden die Gefäße an einen kühlen Ort gestellt. Sobald durch Gerinnung der Gefäßinhalt fest geworden ist (bei größeren Gefäßen nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde), wird der Blutkuchen zwecks besserer Serumausscheidung mit einem sterilen Glasstäbchen von der Glaswand abgelöst. Hierauf kommt das Gefäß in den Eisschrank (7° C), nach 24 Stunden wird das klar abgesetzte Serum mit sterilen Pipetten aufgesaugt und in die Kulturgefäße eingefüllt.

Sind größere Vorratsmengen erforderlich oder fehlt es an Garantien für eine sterile Entnahme, so wird, wie bereits erwähnt, das Serum über Chloroform aufbewahrt. Außer durch Chloroform kann das Serum keimfrei gemacht werden durch Filtration und fraktionierte Sterilisation. Der gebräuchlichste Serumnährboden ist das sogenannte Löfflerserum:

Zu 3—4 Teilen Hammelserum (nach M. Neißer auch Rinderserum) kommt ein Teil neutraler bzw. leicht alkalischer Bouillon, welcher 1% Pepton, 0,5% Kochsalz und 2% Traubenzucker zugesetzt wird. Die Erstarrung geschieht entweder in schräg gelegten Agarröhrchen oder in Petrischalen in eigens dazu hergestellten Erstarrungsöfen bei 80° . Im Anschluß daran empfiehlt es sich, $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampf zu sterilisieren.

Soll das Serum als Zusatz zu Agar in unverändertem Zustande benutzt werden, so muß das Serum vollkommen steril sein, da der Nährboden nachträglich nicht mehr sterilisiert werden kann, und der Agar darf bei der Mischung eine Temperatur von 50° nicht überschreiten.

Zu erwähnen ist noch der Schweineserum-Nutrosenährboden nach A. v. Wassermann:

15 ccm möglichst hämoglobinfreies Schweineserum werden mit 30 bis 40 ccm Wasser, 2—3 ccm Glycerin, 0,8 g Nutrose versetzt. Das Ganze wird gut durchgeschüttelt und sodann unter beständigem Schütteln 15 Minuten gekocht. Die vorher trübe Flüssigkeit wird klar und kann nun sterilisiert werden. Mit dieser haltbaren Lösung werden gleiche Teile 2% schwach alkalischen Agars, der auf 50° abgekühlt ist, vermischt und in Petrischalen gegossen.

Statt Serum benutzt man auch seröse Exsudate, welche eine ähnliche Zusammensetzung wie das Serum haben. In Betracht kommen hauptsächlich Aszites- und Hydrocelenflüssigkeiten. Die Verarbeitung geschieht in ähnlicher Weise wie bei der Verwendung von Blutserum.

Eiernährböden.

Entweder kann man Eiweiß gekochter Eier und Scheiben gekochter Eier in gleicher Methode wie bei den Kartoffelscheiben anwenden, oder man kann Eigelb zu Bouillon und Agar hinzufügen. Die Verarbeitung dieser Nährböden ist analog jener der Serumnährböden.

Eiweißfreie Nährböden

Diese Nährböden werden angewandt, wo es gilt, den Nachweis zu führen, daß gewisse in Bakterienkulturen gefundene Stoffe wirklich

Bakterienstoffwechselprodukte sind und nicht durch Zersetzung aus Nährbodeneiweiß entstanden sind.

1. Eiweißfreie Nährlösung nach Uschinsky.

Wasser	1000,0
Glyzerin	30,0—40,0
Chlornatrium	5,0— 7,0
Chlorkalzium	0,1
Dikaliumphosphat	2,0— 2,5
Ammonium lacticum	6,0— 7,0
Natrium asparaginicum	3,5
Magnesiumsulfat	0,2— 0,4

2. Modifikation nach C. Fraenkel.

Wasser	1000,0
Chlornatrium	5,0
Dikaliumphosphat	2,0
Ammonium lacticum	6,0
Käufliches Asparagin	4,0
Verdünnte Natronlauge zum Alkalisieren.	

3. Eiweißfreie Nährlösung von Proskauer und Beck.

Käufliches Ammoniumkarbonat	0,35 %
Monokaliumphosphat	0,13 %
Magnesiumsulfat	0,25 %
Glyzerin	1,5 %

Proskauer und Beck haben auf ihrem Nährboden Züchtung von Tuberkelbazillen vorgenommen.

Zur Herstellung der Nährbouillon und der aus dieser abgeleiteten festen Nährböden kann man statt des Fleisches auch andere Präparate verwenden. Es kommen hier wesentlich in Betracht:

Die Liebig-Bouillon:

10 g Fleischextrakt wird mit 1 l Wasser 1 Stunde gekocht, sodann 10 g Pepton (kein Kochsalz) zugegeben, hierauf 20—30 Minuten gekocht. Nach Herstellung der gewünschten Reaktion wird wiederum 20 Minuten gekocht. Die Bouillon wird zum Zwecke der Ausscheidung des Fettes kalt filtriert. Die Benutzung als Bouillon oder zur Herstellung von anderen Nährböden geschieht dann in gleicher Weise wie bei der Fleischbouillon.

Die Maggi-Bouillon.

10 g gekörntes Maggi, 10 g Pepton, 3 g Kochsalz, 1000 ccm Wasser werden je nach der Flüssigkeitsmenge 1—3 Stunden im Dampftopfe gekocht. Die erkaltete Bouillon wird durch Filtration fettfrei gemacht, sodann aufgeköcht, alkalisiert, hierauf $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampftopfe gekocht, sodann nochmals filtriert.

Weiterverarbeitung wie bei Fleischbouillon.

Fertige Nährböden.

Es werden hier angewandt Trockennährböden, denen Wasser zugefügt werden muß, und konservierte gebrauchsfertige Nährböden. Von Trockennährböden kommen in Betracht die Ragitnährböden E. Merck-Darmstadt) und die Tabletten bzw. Pulver (nach Doerr)

von Bram-Leipzig. Die Verarbeitung ist aus den Gebrauchsanweisungen zu ersehen. Gebrauchsfertige Nährböden sterilisiert in zugelöteten Blechdosen liefert die Firma Ungemach-Schiltigheim.

B. Anwendung der Nährböden zur Züchtung und Isolierung der Bakterien.

Geschichtliches.

Flüssige Nährböden bieten den Bakterien zwar außerordentlich günstige Wachstumsbedingungen, aber einerseits findet ein Wachstum aller Bakterienarten nach allen Richtungen und so ein Durcheinanderwachsen der Bakterien statt, andererseits überwuchern jene Bakterien, welche unter dem Optimum der Ernährungs- und Temperaturbedingungen stehen, im flüssigen Nährboden die anderen. Wenn es auch L. Pasteur gelungen war, durch immer weitergehende Verdünnung auf flüssigen Nährböden schließlich einen einzigen Keim im Kulturgefäß zu erhalten und zur Reinkultur zu bringen, so eignet sich, abgesehen von der Schwierigkeit des Verfahrens, die Züchtung in flüssigen Nährböden für die Gewinnung von Reinkulturen deshalb nicht, weil hier hauptsächlich nur die Reinzüchtung derjenigen Bakterienart möglich ist, welche im ursprünglichen Material zufällig am zahlreichsten vertreten ist.

Zwar haben bereits seit langem hin und wieder feste, undurchsichtige Nährböden Anwendung gefunden; R. Koch aber war es, der zum ersten Male zielbewußt für die Isolierung und Reinzüchtung der Bakterien die festen, durchsichtigen Nährböden einführte. Er ging von der Voraussetzung aus, daß Keime, welche an voneinander örtlich geschiedene Stellen eines festen Nährbodens vereinzelt gelangen, an diesen Stellen rein zum Wachstum kommen müßten. Als ersten festen, durchsichtigen Nährboden benutzte R. Koch die Nährgelatine, und es gelang ihm mit ihr die Isolierung und Reinzüchtung jener Keime, welche auf Gelatine wachsen. Auch war es durch die Anwendung der Gelatineplatten zum ersten Male ermöglicht, eine Keimzählung vorzunehmen. Da die Gelatine aber nur eine begrenzte Anwendbarkeit als fester Nährboden aus dem Grunde zeigte, weil sie bei 23° schmilzt, viele pathogene Bakterien aber nur bei höheren Temperaturen gut wachsen, überdies die Verflüssigung der Gelatine durch manche Keimkolonien störend wirkt, so war es als besonderer Fortschritt zu begrüßen, daß auf Anraten der Frau Angelina Hesse ihr Gatte W. Hesse das auch in der Küche für Gelatine angewandte Ersatzmittel Agar-Agar, das sich erst bei höherer Temperatur verflüssigt, einführte und so Züchtung und Isolierung der Bakterien bei 37° ermöglichte. Ungefähr um dieselbe Zeit führte R. Koch zur Reinzüchtung der Tuberkelbazillen das erstarrte Blutserum als ebenfalls brutschrankbeständigen Nährboden ein.

R. Koch wandte ursprünglich die Züchtung in der Objektträgergelatinekultur an, indem er zunächst die Gelatine auf Objektträgern erstarren ließ. Hierauf verwandte er das sogenannte Plattenverfahren, das zwar vorzügliche Resultate gab, aber wegen seiner Umständlichkeit jetzt allgemein durch die Anwendung der „Petrischalen“ verdrängt ist.

Reinzüchtung auf Gelatine in Petrischalen.

Das Verdünnungsverfahren ist dasselbe, wie es R. Koch für sein Plattenverfahren ausgearbeitet hat. Zur Entnahme und zur Verimpfung des bakterienhaltigen Materials verwendet man Platindrähte, die entweder in der ursprünglichen Form als Platinnadel verwandt werden oder die durch Umbiegen der Spitze als Platinöse (s. Fig. 13) Anwendung finden (Herstellung s. Fig. 14). Das Verfahren geht folgendermaßen vor sich:

Vier bis fünf Röhrchen mit Gelatine werden im Wasserbade bei 30—40° verflüssigt. Ist das Ausgangsmaterial eine Flüssigkeit, so wird eine vorher ausgeglühte Öse von dem Material (bei sehr keimarmem Material auch mehrere Ösen) in die flüssige Gelatine verimpft, nachdem zuvor der Rand des Röhrchens in der Flamme erhitzt worden ist. Durch Drehen, Neigen und Heben der Röhrchen wird für eine gleichmäßige Verteilung des Materials in der Gelatine Sorge getragen. Von festem Material wird mittels ausgeglühter Platinnadel ein Spürchen in die verflüssigte Gelatine gebracht, indem zunächst das Material oberhalb der Gelatine an der Außenwand des Glases verrieben und sodann mit der Gelatine emulsioniert wird. Nach der Verimpfung des Materials wird der Wattepfropfen, der zwischen 4.



Fig. 13. Kollischer Nadelhalter mit Platinöse.

und 5. Finger so gehalten

werden soll, daß er nirgendswo infiziert wird, eventuell zur Sicherheit schnell in der Flamme angesengt und wiederum auf das Reagenzglas, dessen Rand zuvor nochmals durch die Flamme gezogen werden kann, aufgesetzt, sodann wird durch Senken, Heben und Rollen des Reagenzglases das Material gleichmäßig verteilt.

Meistens ist in diesem ersten Röhrchen der Bakterienreichtum zu groß, als daß man auf das Wachstum isolierter Kolonien rechnen könnte. Es wird daher mit der ausgeglühten Platinöse unter aseptischen Kautelen eine Menge von vier bis fünf Ösen vom ersten Gelatineröhrchen auf ein zweites Gelatineröhrchen übertragen, in welchem die Verteilung nach derselben Methode wie im ersten erfolgt. Es ist darauf zu achten, daß beim bakteriologischen Arbeiten stets die Reagenzröhrchen — sei es mit Gelatine oder mit anderen Nährmaterialien — schräg gehalten werden müssen, da bei senkrechter Stellung Staub und damit Bakterien aus der Luft in die Kultur hereingelangen können.

Ist das Material sehr keimreich gewesen, so impft man in derselben Weise vom zweiten Verdünnungsröhrchen einige Ösen auf ein drittes, eventuell vom dritten auf ein viertes usw. Auf diese Weise kann man mit Sicherheit darauf rechnen, daß durch die von Röhrchen zu Röhrchen erfolgende Abnahme der Keimzahl schließlich das Wachs-

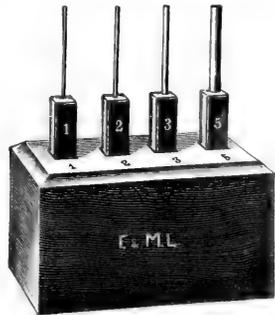


Fig. 14. Platinösenmaßstab nach Czaplewsky.

tum isolierter Kolonien stattfindet. Der Inhalt der beimpften Gelatine-röhrchen wird nunmehr in bereitstehende sterile Petrischalen — es empfiehlt sich, vorher den Rand des Reagenzglases durch die Flamme zu ziehen — unter aseptischen Kautelen gegossen und erstarren gelassen, eventuell unter Benutzung eines Eiskühlers. Die Platten kommen, mit dem Boden nach unten, in einen Brutschrank von 20—22°; jeder an eine isolierte Stelle gelangter und daselbst beim schnellen Erstarren fixierter Keim wächst zu einer Einzelkolonie aus.

Rollröhrchenmethode nach von Esmarch.

Über den Wattepfropfen des beimpften Gelatineröhrchens zieht man eine Gummikappe, hierauf läßt man das Röhrchen in durch Eisstücke gekühltem Wasser schwimmen und bewirkt durch Drehen des Röhrchens, welches in horizontaler Lage bleiben muß, daß die Gelatine an der Wand des Röhrchens gleichmäßig erstarrt.

Agarplattenmethode.

Agarröhrchen werden im Wasserbade oder im Dampftopf verflüssigt und sodann auf 45° abgekühlt. Mit diesen Röhrchen läßt sich in der gleichen Weise, wie es bei der Gelatine beschrieben wurde, eine Verdünnungsreihe herstellen; es ist jedoch notwendig, möglichst schnell zu arbeiten, weil einerseits ein Erstarren des Agars vor dem Ausgießen in Petrischalen zu befürchten ist, andererseits bei langem Verweilen der beimpften Agarröhrchen im Wasserbade von 45° eine Schädigung mancher Keime erfolgt.

Meistens wird beim Agar statt der Röhrchenbeimpfung in den Nährboden hinein mit nachträglichem Ausgießen die Aussaat auf dem in Schalen ausgegossenen und erstarrten Agar vorgenommen. Es werden Agarröhrchen von 5—10 ccm Inhalt im Wasserbade bei 100° verflüssigt; es ist ratsam, hierauf bis auf 50° abkühlen zu lassen, da hierdurch das Auftreten des störenden Kondenswassers auf den Agarplatten vermieden wird. Hierauf wird unter aseptischen Kautelen der Inhalt der Röhrchen in bereitstehende, sterilisierte Petrischalen gegossen und erstarren gelassen (eventuell kann man die Agarplatte nach dem Erstarren im Brutschrank trocknen, indem man beide Teile des Doppelschälchens mit der Öffnung nach unten postiert).

Zur oberflächlichen Aussaat des zu untersuchenden Materials empfiehlt es sich, dasselbe eventuell vorher in steriler Bouillon oder Peptonlösung oder physiologischer Kochsalzlösung zu verdünnen bzw. zu verreiben und von diesem Material mit der Öse parallel verlaufende Striche auf der Agaroberfläche — ohne daß man inzwischen die Öse ausglüht — anzulegen, hierdurch bewirkt man von Strich zu Strich eine größere Verdünnung des Materials und Isolierung der einzelnen Keime. Statt der Platinöse kann man auch einen Platindrahtpinsel nehmen.

Statt der Striche kann man auch mit Öse oder Pinsel das Material durch sorgfältiges und langes Bestreichen auf der ganzen Platte verteilen und verdünnen. Für letztere Methode eignen sich besonders gut Glasspatel, das sind rechtwinkelige umgebogene Glasstäbe, die von von Drigalski und Conradi für die Typhusdiagnose angegeben worden sind, jetzt aber auch für sonstige Bakterienuntersuchungen Anwendung

finden. Der eine 5 cm lange Schenkel wird in das Bakterienmaterial getaucht und dann wird mit ihm eine Serie von Platten oberflächlich poliert, wodurch eine allmähliche Verdünnung und gleichmäßige Verteilung des Materiale erfolgt,

Petrischalen mit Nährböden, die im Brutschranke nicht verflüssigt werden, kommen mit dem Boden nach oben in den Brutschrank.

Statt der Isolierung auf Petrischalen kann man auch Isolierung auf schräg erstarrten Agarröhrchen vornehmen. Man verdünnt durch oberflächlichen Ausstrich das Material dadurch, daß man mit der Öse bzw. Platinnadel den Ausstrich über dem Kondenswasser beginnt und in Windungen bis zur Spitze fortsetzt; eventuell wird mit der inzwischen nicht abgeglühten Platinöse bzw. Platinnadel der Ausstrich in einem zweiten bzw. dritten Agarröhrchen fortgesetzt. Durch diese Methode bekommt man in den oberen Partien des Röhrchens bzw. in dem zweiten oder dritten Röhrchen isolierte Kolonien. Dieses Verfahren ist besonders dort empfehlenswert, wo es sich um Keime handelt, welche für ihr Wachstum einen Grad von Feuchtigkeit brauchen, den ihnen das Petrischalenverfahren nicht gewährt.

Einzellenkulturen nach dem Tuscheverfahren von Burri.

Pelikantusche Nr. 541 (Dr. Grübler & Co., Leipzig) wird 1 : 9 mit destilliertem Wasser verdünnt, gründlich gemischt, in Reagenzglaschen zu je 10 ccm abgefüllt, im Dampf sterilisiert ($\frac{1}{2}$ Stunde bei einer halben Atmosphäre Überdruck); hierauf soll sie wenigstens 14 Tage stehen, worauf die oberen Schichten der Tuscheemulsion verwandt werden. Man bringt mit einer großen Platinöse vier große Tropfen nebeneinander auf einen ganz reinen und sterilisierten Objektträger. Man verimpft sodann eine Minimalmenge des keimhaltigen Materials unter Verreiben in den ersten Tropfen; mit einer 1 mm-Öse überträgt man eine Spur des ersten Tuschetropfens in den zweiten, vom zweiten in gleicher Weise, ohne die Öse ausgeglüht zu haben, in den dritten, aus dem dritten in den vierten; aus dem vierten Tropfen entnimmt man mit einer gereinigten und in der Flamme — nicht glühen! — sterilisierten Zeichenfeder etwas infizierte Tusche und erzeugt durch vorsichtiges Tupfen nacheinander eine Serie von Tuschepunkten auf der Oberfläche einer Gelatineplatte. Nach $\frac{1}{2}$ Minute werden diese Tuschepunkte mit sterilen Deckgläsern bzw. sterilen Deckglasstückchen einzeln bedeckt. Die mikroskopische Untersuchung mit starken Trockensystemen oder Öl-immersion läßt die Bakterien als helle scharf begrenzte Objekte zwischen den schwarzen Tuschepartikeln erscheinen. Man stellt nun fest, ob bzw. in welchen Pünktchen die Aussaat einer einzigen Zelle erfolgt ist. Die betreffenden Einzellen(tuschepünktchen) können signiert und in ihrem weiteren Wachstum weiter beobachtet werden.

Ist das Wachstum auf Gelatine untunlich oder unmöglich (z. B. Bakterien, die nur bei 37° wachsen oder Anaerobier), so kann man sterile Deckglassplitter von 4 qmm zum Bedecken verwenden, mit Trockensystemen jene Tuschepunkte bestimmen, in welchen nur eine Zelle ausgesät ist; mit einer sterilen Pinzette kann man dann die betreffenden Deckglassplitter mit den anhaftenden, eine Zelle enthaltenden Tuschepünktchen in das geeignete Nährmedium bringen.

Die Züchtung der Bakterien im Brutschrank (s. Fig. 15).

Für die Bakterienzüchtung ist ein guter Brutschrank notwendig, der imstande ist, die gewünschte Temperatur konstant einzuhalten: Thermostat. Die Thermostaten sind Kästen, die mit einer doppelten Metallwand versehen und außerdem mit einem schlechten Wärmeleiter (Asbest, Linoleum usw) isoliert sind. In der Doppelwand befindet



Fig. 15. Brutschrank.

sich Wasser, das durch die Wärmequelle erhitzt wird. Notwendig ist daß das Innere des Kastens durch Doppeltüren gut verschließbar ist. Außen am Apparat befindet sich ein Wasserstandsrohr mit Abfluvorrichtung; durch Drahtnetzplatten kann der Schrank in beliebig viele Abteilungen geteilt werden. Das beste Material zur Herstellung der Brutschränke ist Kupfer.

Die Heizung kann durch Gas unter Anwendung des Kochschen Sicherheitsbrenners, durch Elektrizität oder durch Petroleum erfolgen.

Die Temperatur wird durch besondere Temperaturregler, Thermoregulatoren, konstant gehalten.

Es gibt Gasthermoregulatoren und elektrische Thermoregulatoren. Die gebräuchlichsten Gasthermoregulatoren sind nach einem Prinzip, das Lothar Meyer angegeben hat, hergestellt.

Als Beispiel diene der Spiralthermoregulator nach Lautenschläger (s. Fig. 15a).

Er besteht aus einem unten geschlossenen Glasrohr *G*. In den Unterteil ist eine Glasspirale *S* eingeschmolzen. Der freibleibende Reguliererraum *R* enthält das Quecksilber und die Regulierflüssigkeiten (Xylol u. dgl.). Das Glasrohr *G* wird oben durch einen Metallkopf *T* geschlossen, in welchen ein gasdicht verschiebbares Metallrohr *Z* mit einer Notöffnung *n* eingepaßt ist. Diese Notöffnung *n* wird reguliert durch eine Nebenleitung *J* mit Absperrhahn *H*.

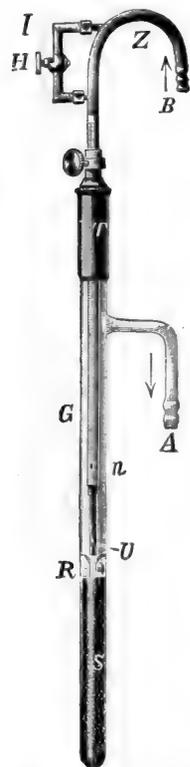


Fig. 15a. Spiralthermoregulator nach Lautenschläger.

Um das Glasrohr *G* wird eine Metallhülse, in der das Brutschrankwasser zirkulieren kann, dicht angepaßt und das ganze in den Wasserraum des Brutschranks versenkt.

Das Gaszuleitungsrohr wird bei *B* angebracht, *A* wird durch ein Gasrohr mit dem Brenner verbunden.

Der Hahn *H* muß so gestellt sein, daß bei in das Quecksilber vollständig eingetauchtem Schlitz *U* durch die Notöffnung gerade soviel Gas entweicht, daß die Brennerflamme höchstens 20 mm hoch brennt und die gewünschte Temperatur konstant hält.

Bei Inbetriebsetzung des Apparates kann die Temperatur nur so lange steigen, bis der Schlitz *U* in das Quecksilber eintaucht; dann hört die Hauptgaszufuhr auf und nur die Nebenleitung speist die Flamme so, daß die Temperatur nicht weiter steigen kann. Tritt ein Sinken der Wasserwärme im Brutschrankmantel ein, dann sinkt das Quecksilber, der Schlitz *U* wird frei, was solange Gaszufuhr zur Folge hat, bis wieder die frühere Temperatur und damit Schlitzverschluß erreicht ist. Durch Verschieben des Metallrohres *Z* im Glaskörper kann man daher die gewünschte Temperatur genau einstellen.

Sehr genau und unzerbrechlich, weil ganz aus Metall, ist der Thermoregulator nach Leitz (Fig. 15b). Die Einstellung der Temperatur geschieht durch eine Feder, welche sich ausdehnt und zusammenzieht und durch die obere Schraube reguliert wird.

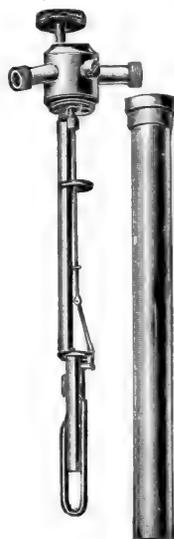


Fig. 15b. Thermoregulator nach Leitz.

Für größere Institute empfiehlt sich die Anlage eines besonderen Brutzimmers, in welchem man unter Umständen auch arbeiten kann. Diese Brutzimmer können auch in einen vorhandenen Raum eingebaut werden. Sie besitzen doppelte Holzwände, die mit einer Isoliermasse aufgefüllt sind, und eine Heizung mit Regulationsvorrichtung. Sie werden am besten mit elektrischem Licht, das nur im Bedarfsfälle brennen darf (eventuell rotes Licht!), beleuchtet. Für besondere Zwecke ist es auch möglich, Brutzimmer zu improvisieren.

Gewöhnlich braucht man für den bakteriologischen Laboratoriumsbetrieb Brutschränke von zweierlei Temperaturen, die einen auf 37° eingestellt, die anderen auf 22° (Gelatinebrutschränke). Letztere besitzen für den heißen Sommer eine regulierbare Kühlvorrichtung.

Untersuchung der Kolonien; Herstellung von Reinkulturen.

Sobald auf dem Nährboden sichtbare Kolonien gewachsen sind — das ist bei Gelatinenährböden meistens nach 48 Stunden, bei jenen Nährböden, die den Aufenthalt bei 37° gestatten, oft schon nach 10, meistens nach 18—24 Stunden — betrachtet man zunächst die Kolonien mit einem Lupenmikroskop (R. Pfeiffer) oder mit einer sehr schwachen Vergrößerung eines gewöhnlichen Mikroskops. Durch das Aussehen der Kolonie gewinnt man Anhaltspunkte darüber, welche Bakterienarten wohl in Betracht kommen können und richtet danach seine weitere Untersuchung ein.

Man kann zunächst, bevor man weiter impft, mikroskopische Präparate von möglichst isolierten Kolonien anlegen; dies kann geschehen, indem man unter dem Mikroskop mit einer sterilen Platinnadel von der Kolonie abimpft und das entnommene Material in einem Tropfen Wasser verreibt zum Zwecke der Untersuchung im lebenden oder gefärbten Zustande. Empfehlenswert ist es, die betreffenden Kolonien an der Glaswand mit einem farbigen Fettstift zu umkreisen bzw. zu numerieren, damit man bei weiterer Untersuchung weiß, welcher Kolonie das Präparat entstammt.

Zur orientierenden mikroskopischen Untersuchung, namentlich da, wo vielerlei Kolonien eng aneinander stehen, empfiehlt sich die Anlegung von Klatschpräparaten: Man faßt das Deckglas, welches zuvor sorgfältig gereinigt ist, mit einer Ehrlichschen Pinzette (s. Fig. 16), das ist eine Pinzette, deren beide Enden in Plättchen auslaufen, welche stumpfwinkelig, aber zueinander parallel abgebogen sind. Man sterili-

siert das Deckgläschen, indem man es etliche Male durch die Flamme zieht oder etwas Äther darauf verbrennt. Nachdem das Deckgläschen abgekühlt ist, läßt man es auf die in Betracht kommende Stelle der Agaroberfläche fallen, drückt mit der Pinzette sanft an, hebt unter Vermeidung einer Verletzung des Nährbodens das Deckgläschen von der Platte ab und spannt es, indem man die Pinzette umdreht, in eine Cornetsche Pinzette, wo man es lufttrocknen werden läßt, fixiert und nun nach den in Betracht kommenden Färbmethoden weiter behandeln kann.



Fig. 16.
Ehrlichsche
Pinzette.

Das Klatschpräparat, das namentlich bei der Diphtherieuntersuchung eine große Rolle spielt, gestattet einen Einblick in die Lagerung der einzelnen Bazillen zueinander, außerdem ist beim Klatschpräparat nicht so leicht eine Bakterienart zu übersehen, wie es bei sonstigen Ausstrichpräparaten der Fall sein kann. Es ist deshalb von großer diagnostischer Bedeutung.

Für die Weiterzüchtung der Kolonien zum Zwecke der Gewinnung von Reinkulturen werden besonders gut isolierte Kolonien ausgesucht, damit man sicher ist, Material nur von der in Frage kommenden Kolonie zu erhalten. Entweder erfolgt die Abimpfung unter der schwachen Vergrößerung des Mikroskops mit der ausgeglühten Platinnadel, oder für den Fall, daß die Kolonien charakteristisch sind, oder falls die vorher mikroskopisch untersuchten Kolonien mit Farbstift bezeichnet wurden, kann die Abimpfung auch unter Leitung des freien Auges erfolgen.

Mit der das abgeimpfte Material enthaltenden Nadel werden nunmehr je nach Bedarf die verschiedenen Nährböden, die in Reagenzgläser gefüllt sind, besät. Das Material kann in flüssigen Nährböden verrieben werden oder es wird auf der Oberfläche von in Reagenzgläsern schräg erstarrten Nährböden ausgestrichen — Strichkultur — oder man sticht mit der Nadel, welche das Kolonienmaterial enthält, in hoch gefüllte Gelatine oder in hohen Agar ein — Stichkultur. Auf diese Weise gewinnt man Reinkulturen, welche dann durch die verschiedenen Differentialmethoden identifiziert werden können.

Will man Originalausstriche, welche man statt auf Agarplatten auf Schrägagar angelegt hatte, untersuchen bzw. weiterzüchten, so kann auch hier eine Untersuchung unter der schwachen Vergrößerung des Mikroskops erfolgen; man bringt auf ein Deckgläschen etwas Wasser, dreht das Deckgläschen um und bedeckt damit denjenigen Teil der Reagenzglaswand, an welcher die zu untersuchenden Kolonien liegen. Durch das Deckglas mit dem dazwischenliegenden Wasser wird eine mikroskopische Untersuchung trotz der Krümmung der Reagenzglaswand, welche sonst stören würde, möglich.

Zum Zwecke der Weiterzüchtung isolierter Kolonien von Schrägagar kann man den Agar aus dem Röhrchen mit Hilfe eines rechtwinklig gebogenen, sterilisierten Spatels in sterile Doppelschälchen bringen, wo das Abimpfen leichter möglich ist.

Massenkulturen.

Um größere Mengen von Reinkulturen zu erhalten, kann man auf großen Doppelschalen züchten. Doch ist hier die Möglichkeit einer Verunreinigung immerhin nicht ausgeschlossen. Es ist daher für diese Zwecke die Anwendung von Kulturenflaschen — am besten die Kulturenflaschen nach W. Kolle (s. Fig. 17) — empfehlenswert.

Zur Konservierung der Kulturen, bzw. um sie zu Demonstrationszwecken unschädlich zu machen, läßt man Formaldehyddämpfe einwirken. Das Formalin wird, wenn es sich um Reagenzglaskulturen handelt, auf die Watte geträufelt; bei Petrischalenkulturen legt man auf den Deckel der Petrischalen ein mit Formalin durchtränktes Filtrierpapier oder Watte, welche mit Formalin beträufelt ist. Sodann wird der Agarplattenboden darüber gestülpt,

Deckel und Boden miteinander luftdicht verbunden (Paraffin, Gummiringe usw.). Nach 24 Stunden ist die Konservierung beendet, worauf dann die Kultur luftdicht abgeschlossen wird.



Fig. 17. Schalen für Massenkulturen nach Kolle.

Zum Schutze gegen Austrocknung kann man entweder die Kulturen in feuchte, sterile Kammern bringen, oder man dichtet durch einen Paraffinverschluß ab, oder man verschließt durch gut sitzende Gummikappen. Sehr empfehlenswert ist auch das Zuschmelzen des Reagenzglases.

Anaerobenzüchtung.

Für die Züchtung von Bakterien, welche nur bei Abwesenheit von Sauerstoff wachsen können — obligate Anaerobier — bedürfen wir statt der bisher beschriebenen Verfahren ganz besondere Methoden. Es ist bei diesen Methoden die Forderung zu erfüllen, daß sowohl der Nährboden als auch die umgebende Luft sauerstofffrei sein muß. Zur Züchtung der Anaeroben verwendet man Nährböden mit reduzierenden Zusätzen: Zucker 2 %, Ameisensäures Natron 0,5 %, Indigolinschwefelsaures Natron 0,1 % usw.

1. Verdrängung des Sauerstoffes durch Auskochen des Nährmediums.

Durch das Auskochen wird die Luft vertrieben. Man kann auf diese Art Bouillonkulturen anlegen, indem man die möglichst hoch gefüllte Bouillon in einem oben sich verengenden Reagenzglase auskocht, schnell abkühlen läßt, das anaerob wachsende Material an den Boden versenkt, die obenstehende Flüssigkeit in der Flamme nochmals kocht, sodann schnell das Glas zuschmilzt. Es kann bei dieser Methode auch der Abschluß durch einen Schlauch erfolgen, der dann im geeigneten Moment zugestemmt wird. Mit dieser Methode werden nicht immer sichere Resultate erzielt.

Die einfache Methode der Anaerobenzüchtung in hoch gefüllten Traubenzuckeragarröhrchen gibt gute Resultate: Vor dem Gebrauch wird der Agar ausgekocht, damit die darin enthaltene Luft ausgetrieben wird. Handelt es sich um Züchtung aus einem nicht reinen Material, so läßt man die Agarröhrchen auf ungefähr 45° abkühlen, verreibt und verteilt nach der bereits beschriebenen Verdünnungsmethode das betreffende Material in einem Röhrchen. Von diesem Röhrchen aus kann man durch Weiterimpfen auf ein oder mehrere andere Röhrchen eine Verdünnungsreihe anlegen, um so isoliertes Kolonienwachstum zu erhalten; den Agar läßt man in den beimpften Röhrchen entweder bei Zimmertemperatur oder in kaltem Wasser erstarren.

Bei der Züchtung von Anaerobienbakterien handelt es sich oft um sporenhaltiges Material. Durch Erhitzen der mit dem Ausgangs-

material beimpfen Agarröhrchen durch 5—10 Minuten auf 80° kann man unter Umständen durch Ausschaltung der in nur vegetativen Formen wachsenden Bakterien eine Reinkultur erhalten. Das anaerobe Verhalten der in Frage stehenden Bakterien erkennt man daran, daß trotz gleichmäßiger Verteilung des Ausgangsmaterials im ganzen Agarröhrchen ihre Kolonien nur in den tieferen Schichten des Agars wachsen, während das Wachstum in den oberen Schichten, wohin noch der Luftsauerstoff diffundiert, oder gar an der Agaroberfläche ausbleibt.

Handelt es sich um die Verimpfung von Reinkulturen auf hohe Agarröhrchen, so kann man die Methode der Stichkulturen anwenden: Die frisch ausgekochten Agarröhrchen werden in kaltem Wasser schnell erstarren gelassen; mit einer langen Platinnadel wird in der Achse des Agarzylinders das Material durch einen Stich verimpft. Den Sauerstoffzutritt durch den Stichkanal kann man verhindern durch Übersichten mit Agar, flüssigem Paraffin usw.; empfehlenswert ist auch eine einfache Methode, nach welcher die oberen Agarpfortien der Stichkulturröhrchen in der Flamme verflüssigt und dann zum Erstarren gebracht werden.

Die weitere Untersuchung dieser Kulturen erfolgt am besten folgendermaßen: Man zerschlägt über einem Sublimatgefäß den Boden des Reagenzröhrchens und schüttelt den Agarzylinder in eine bereitstehende sterile Petrischale aus. Mit einem sterilen Messer kann man den Agar durchschneiden und so die einzeln gewachsenen Kolonien bzw. die einzelnen Partien des Stiches mikroskopisch untersuchen bzw. von ihnen Weiterimpfungen vornehmen.

2. Beseitigung des Sauerstoffes durch chemische Mittel.

Man kann auf einfache Weise Anaerobenzüchtung vornehmen, indem man durch Zusatz reduzierender Mittel zum Nährboden den Sauerstoff des Nährmediums beseitigt. Solche reduzierende Mittel sind Zucker, ameisensaures Natron, indigschwefelsaures Natron u. a.

So findet bei Zusatz von Schwefelalkali auch bei Luftzutritt Anaerobenzüchtung statt.

Auf demselben Prinzip beruht die Anaerobenzüchtung nach Tarozzi:

In frisch aufgekochte Bouillon werden 1 ccm große steril entnommene Organstücke (Leber, Milz, Niere, Gehirn, Muskel usw.) versenkt (von der Sterilität kann man sich durch 24stündigen Aufenthalt der Röhrchen bei 37° überzeugen). Trotz Luftzutritt findet Anaerobenzüchtung statt. Statt der Organstücke kann man mit gutem Erfolge auch Scheiben oder Würfel gekochter Eier verwenden.

Ferner kann man in luftdicht verschlossenen Gefäßen durch Chemikalien eine Absorption des Sauerstoffes erzielen. Hierfür verwendet man vornehmlich alkalische Pyrogallussäurelösung.

In ein Buchnerröhrchen (s. Fig. 18a u. b) (das ist ein großes Reagenzglas mit einem Drahtgestell zur Aufnahme eines zweiten Reagenzglases) bringt man 1 g Pyrogallussäure (gelöst in 3 ccm Wasser) und dazu 1 ccm einer 0,1%igen Kalilauge. Das geimpfte

Reagenzglas, dessen Wattepfropfen locker sitzt, wird schnell in das im Innern befindliche Drahtgestell gestellt. Das Buchnerröhrchen wird mit einem gut schließenden Gummipfropfen verschlossen und außerdem noch mit Paraffin abgedichtet. Innerhalb weniger Stunden, während welcher das Röhrchen kühl zu halten ist, ist der Sauerstoff durch die alkalische Pyrogallussäure absorbiert.

Fig. 18a.



Fig. 18b.



Fig. 18a. Buchnerröhrchen zur Anaerobenzüchtung.

Fig. 18b. Buchnerröhrchen zur Anaerobenzüchtung. Modifikation: Das Kulturröhrchen ruht auf einer Verengung des Außenröhrchens, das unterhalb der Verengung eine Aufbauchung zur Aufnahme der Pyrogallollösung hat.

Plastilin eingedrückt. Das

Für Plattenkulturen wurde eine Reihe von Modifikationen dieses Buchnerschen Verfahrens angegeben; sie alle, soweit es sich nicht um später zu erwähnende Kombinationen der Pyrogallussäuremethode mit einer gleichzeitigen Verdrängung des Sauerstoffes durch Wasserstoff handelt, ergeben keine sicheren Resultate.

Erst O. Lentz hat ein einfaches und wirksames Anaerobenzüchtungsverfahren (s. Fig. 19, 20, 21) eingeführt.

Ein Filzring (Fließpapiermasse), der in eine Petrischale hineinpaßt und mit Pyrogallussäure imprägniert ist, wird auf eine sterilisierte, quadratische Glasplatte von ungefähr 12 cm Länge gelegt. Um ihn herum kommt ein Ring von zylindrisch ausgerolltem Plastilin. Sobald man den in einer Petrischale erstarrten Nährboden mit dem Material beimpft hat, wird der Pyrogallusfilz mit 15 cem einer 1% wässrigen Kalilauge getränkt, die Petrischale mit der Öffnung nach unten schnellstens darüber gestülpt und deren Rand in das Plastilin verschließt den Innenraum luftdicht und hält dabei den Filzring in seiner ursprünglichen Lage.

Ein ähnliches Verfahren hat Lentz angewendet für Kulturen in Röhrchen und Kölbchen, bei denen statt der Filzringe Filzrollen benutzt werden.

Eine brauchbare Modifikation des Lentzschen Verfahrens hat Heim angegeben, der statt der Filzringe kleine Wattebäuschchen, die mit alkalischer Pyrogallussäurelösung getränkt werden, anwendet.



Fig. 19. Anaerobenzüchtung in der Petrischale nach O. Lentz.

3. Anaerobenzüchtung im Vakuum.

In einem Reagenzglas mit einer Verengungsstelle wird nach der Infektion des Nährbodens der Wattepfropfen bis an die Verengungsstelle vorgeschoben, das Röhrchen durch einen durchbohrten Gummipfropfen mit einem Glasröhrchen geschlossen; durch dieses Glasrohr wird die Luft ausgepumpt, sodann an der Verengungsstelle das Röhrchen abgeschmolzen (Gruber).

4. Verdrängung des Sauerstoffes durch Wasserstoff.

Die Entwicklung des Wasserstoffs geschieht im Kippischen Apparat, aus welchem das Gas zwecks Reinigung durch eine Waschflasche mit verdünnter Jodjodkalilösung und eine Waschflasche mit alkalischer Pyrogallollösung geleitet wird.



Fig. 20. Anaerobenzüchtung in Reagenzgläsern nach O. Lentz.



Fig. 21. Anaerobenzüchtung in Glaskolben nach O. Lentz.

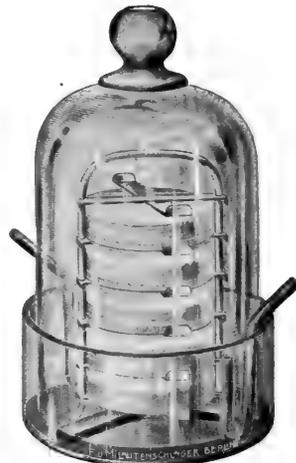


Fig. 22. Anaerobenapparat nach Botkin.

Die Verdrängung der Luft aus Kolben, Flaschen und Reagenzgläsern, in denen anaerob gezüchtet werden soll, geschieht folgendermaßen:

Die Gefäße werden durch einen gut sitzenden, doppelt gebohrten Gummipfropfen verschlossen. Durch den einen Bohrkanal führt das rechtwinkelig abgelenkte Zuleitungsrohr bis fast auf den Boden des Gefäßes, durch den anderen Bohrkanal geht ein ebenfalls rechtwinkelig abgelenktes Glasrohr, das unten nur ein wenig aus dem Gummipfropfen herausragt und für die Ableitung der Innenluft bestimmt ist. Beide Röhrchen besitzen außerhalb des Gefäßes je eine verengte Stelle, welche nach vollständiger Vertreibung der Luft durch den zugeleiteten Wasserstoff abgeschmolzen wird.

Für Anaerobenzüchtung in Plattenkulturen dient der Botkinsche Apparat (s. Fig. 22): Der Apparat besteht aus einer tiefen Glasschale, in welcher eine Glasglocke auf einem Bleikreuz steht. Im Innern der Glasglocke werden auf einem Plattengestell die offenen Petrischalen-

kulturen und in die unterste Etage eine Schale mit alkalischer Pyrogalllösung gebracht. Zwecks luftdichten Verschlusses kommt in die Schale flüssiges Paraffin. Durch U-förmig gebogene Gummischläuche findet die Einleitung des Wasserstoffs statt. Wenn genügend Wasserstoff durchgeleitet ist, werden die Schläuche herausgezogen.

Man kann auch, wenn man nur auf einer Platte züchten will, von Kitasato konstruierte Kulturschalen, welche den Kolleschen Schalen ähneln, zur Anaerobenzüchtung verwenden, indem man durch Glasrohre, die an beiden Enden eingeschmolzen sind, Wasserstoff durchleitet.

C. Herstellung von Spezialnährböden für einzelne Bakterienarten.

1. Spezialnährboden zur Züchtung der Typhus-Coligruppe.

Die einzelnen Bakterien der Typhus-Coligruppe (Coli, Typhus, Paratyphus, Ruhr, Enteritis usw.) verhalten sich in der Zersetzung der einzelnen Zuckerarten und der hierdurch bedingten Säurebildung verschieden. Auf der Differenzierung durch Säurebildung beruhen die meisten angewandten Nährböden;

a) Lakmus-Molke (siehe S. 355);

b) Lakmus-Nutroseagar nach v. Drigalski und Conradi:

aa) Agarbereitung. 3 Pfund zerkleinertes Pferdefleisch in 2 l Wasser bis zum nächsten Tage stehen lassen, das abgepreßte Fleischwasser 1 Stunde kochen, filtrieren; mit 20 g Pepton Witte, 20 g Nutrose, 10 g Kochsalz 1 Stunde kochen, filtrieren, dazu 60–70 g feinsten Stangenagar; 3 Stunden kochen, gegen Lackmus schwach alkalisieren, filtrieren, $\frac{1}{2}$ Stunde kochen.

bb) Lackmuszuckerlösung. Lackmuslösung nach Kubel und Tiemann (Kahlbaum, Berlin): 260 ccm 10 Minuten kochen, dazu chemisch reinen Milchzucker 30 g, zusammen kochen 15 Minuten (bei längerem Kochen Zerstörung des Zuckers!).

cc) Die heiße Lackmus-Milchzuckerlösung wird zu dem heißen, flüssigen Nähragar (siehe unter aa) zugesetzt; gut schütteln, die etwa verschwundene schwach alkalische Reaktion wiederherstellen, hierauf Zusatz von 4 ccm einer heißen sterilen Lösung von 10% wasserfreier Soda, hierauf Zusatz von 20 ccm einer jedesmal frisch bereiteten Lösung von 0,1 g Kristallviolett B. Höchst in 100 ccm warmen, sterilen destillierten Wassers. Der Nährboden wird in große Doppelschalen oder Petrischalen ausgegossen; er kann in den offenen Schalen getrocknet werden und ist dann gebrauchsfertig (Typhus, Paratyphus, Ruhr blau, Coli rot). Statt Milchzucker kann zu anderen differentialdiagnostischen Zwecken jede beliebige andere Zuckerart verwendet werden.

Für die Ruhrdiagnose empfiehlt es sich, den Kristallviolettzusatz entweder auf die Hälfte herabzusetzen oder besser gänzlich wegzulassen.

c) Fuchsinährboden nach Endo: 1 l 3%iger Nähragar wird genau gegen Lackmuslösung neutralisiert, nochmals gekocht, filtriert; sodann Hinzufügen von 10 ccm einer Lösung von 10,0 wasserfreier Soda in 90,0 Wasser; hierauf Zusatz von 10 g chemisch reinen Milchzuckers, 5 ccm gesättigter alkoholischer Fuchsinlösung (filtriert!) und 25 ccm 10%ige Natriumsulfitlösung (welche jedesmal frisch zu bereiten ist!), Abfüllen in Reagenzgläser zu je 15 ccm; zweimal 30 Minuten, einmal

20 Minuten sterilisieren. Der Nährboden ist, solange er heiß ist, rosa gefärbt, in erstarrtem Zustande aber fast farblos (Typhus, Paratyphus Ruhr farblos, Coli rot).

d) Neutralrotagar (Rotberger). Zu 100 ccm flüssigem 0,3%igem Traubenzuckeragar wird 1 ccm einer kalt gesättigten wässerigen, im Dampf sterilisierten Neutralrotlösung zugefügt. Der dunkelrote Nährboden wird, in Reagenzgläser hochgefüllt, zu StICKkulturen oder Schüttelkulturen verarbeitet (Bacterium Coli und Paratyphus B-Bazillen erzeugen zunächst Fluoreszenz, dann Entfärbung und Gasbildung, Typhus- und Ruhrbazillen lassen das Neutralrot unverändert).

e) Lackmus-Nutrose-Traubenzuckerlösung nach Barsiekow besteht aus Nutrose 1,0, Traubenzucker 1,0, Kochsalz 0,5, destilliertem Wasser 100,0 und einem Zusatz von Lackmus (Typhusbazillen zersetzen den Traubenzucker unter Säurebildung und verursachen Rotfärbung, Ruhrbazillen lassen den Traubenzucker und die Lackmusfärbung unverändert).

Statt Traubenzucker können zu diesem Nährboden für andere differentialdiagnostische Zwecke andere Zuckerarten (Milchzucker, Mannit, Maltose, Saccharose u. a.) zugesetzt werden. Wichtig ist die Verwendung chemisch reiner Zuckerarten.

f) Malachitgrün-Safranin-Reinblau-Agar nach Löffler. Zu 1 l 3%igem neutralen Nähragar kommen 5 ccm Normalnatronlauge und nach dem Sterilisieren 100 ccm einer 10%igen Nutroselösung hinzu. Diese Agarmischung wird in Jenenser Flaschen sterilisiert und durch Absetzen geklärt. Vor dem Gebrauch kommen zu 100 ccm aufgelöstem und auf 45° abgekühltem Agar 3 ccm sterilisierte und filtrierte Rindergalle, 1 ccm einer 0,2%igen sterilen, wässerigen Lösung von Safranin rein (Grübler, Leipzig), 3 ccm einer 1%igen sterilen wässerigen Lösung von Reinblau doppelt konzentriert (Höchst) und 3—4 ccm einer 0,2%igen wässerigen Lösung von Malachitgrün, kristallisiert chemisch rein (Höchst), in Petrischalen zu je 10 ccm Agar ausgießen.

g) Modifikation des vorigen Verfahrens nach Lentz und Tietz. Der Nährboden wird wie der vorige hergestellt, aber ohne Safranin und Reinblau. Auf 100 ccm des flüssigen Nutroseagar kommt 3 ccm Rindergalle und 1,0 ccm einer 0,2%igen Malachitgrünlösung. Auf den aus diesen Nährböden gegossenen Platten erfolgt innerhalb von 24 Stunden im Brutschrank eine Anreicherung. Die gewachsenen Kolonien werden mit 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, hiervon werden Drigalski-Platten angelegt.

h) Conradi verwendet Gallenröhrchen zur Züchtung von Typhusbazillen aus dem Blut: 0,5 ccm Blut des Typhusverdächtigen wird in 1 ccm Rindergalle, welche mit 10% Pepton und 10% Glycerin versetzt ist, aufgefangen. Hiervon werden nach 24 Stunden Drigalski- oder Endo-Platten angelegt.

Modifikation dieses Verfahrens wird von Kayser, Fornet, Kirschstein u. a. angegeben. Am meisten verwendet wird die Modifikation von Kayser, welcher 2,5 ccm Patientenblut mit 5,0 ccm bei 110° sterilisierter Rindergalle mischt.

2. Spezialnährböden zur Züchtung von Choleravibrionen.

a) Peptonwasser zur Anreicherung. 1,0 Pepton, 0,5 Kochsalz, 100,0 destilliertes Wasser; aus der Vorratslösung: 10,0 Pepton, 5,0 Koch-

salz, 100,0 Wasser wird das Peptonwasser vor dem Gebrauch durch 10fache Verdünnung hergestellt.

b) Blutalkaliagar nach Dieudonné: Defibriniertes Rinderblut wird mit gleichen Teilen Normalkalilauge versetzt und 1 Stunde im Dampfe sterilisiert. Von diesem Blutalkaligemisch werden 30 Teile zu 70 Teilen des gebräuchlichen, neutralen, 3%igen Nähragars hinzugefügt, wobei beide Flüssigkeiten heiß sein müssen. Diese Mischung wird sodann in sterile Petrischalen ausgegossen. Die erstarrten Platten bleiben nun 12—14 Stunden stehen oder können über Nacht mit leicht gelüftetem Deckel in den 37° Brutschrank gebracht werden. Hierauf werden die Platten offen und umgekehrt 20 Minuten bei 55—60° getrocknet. Die Platten sind erst nach 1—1½ Tagen zu verwenden; ihre Haltbarkeit schwankt zwischen 1 Woche und 1 Monat. Cholera-vibrien wachsen sehr gut, Koli hingegen wenig oder gar nicht; auf dieses Verhalten müssen Probeplatten geprüft werden.

Es kommen noch folgende Modifikationen in Betracht:

Blutsodaagar nach Pilon: frisches defibriniertes Rinderblut wird mit gleichen Teilen 12%iger Sodalösung gemischt, gut durchgeschüttelt, nach 1—6tägigem Stehenlassen 1—1½ Stunden im Dampftopf sterilisiert. Davon kommen 30 Teile zu 70 Teilen neutralem Agar.

Hämoglobinagar nach Esch: 150 ccm Normalkalilauge, 150 ccm destilliertes Wasser und 50 g Hämoglobin Merck mischt man bis zur vollständigen Lösung und sterilisiert 1 Stunde im Dampftopfe. Diese heiße Lösung fügt man zu 1700 ccm Neutralagar hinzu, schüttelt gut durch und gießt Platten.

c) Choleranährboden nach Hans Aronson. 35 g Agar werden über Nacht mit 1 l Wasser stehen gelassen, dann werden hinzugefügt 10 g Pepton, 5 g Kochsalz, 10 g Fleischextrakt. Das Ganze wird 4 bis 5 Stunden im Dampftopfe gekocht. Der Kolben wird schräg gestellt und nach Absetzen der nicht gelösten Teile werden je 100 ccm in 200 bis 250 ccm fassende Erlenmeyerkolben abgefüllt.

Auf 100 ccm des noch heißen oder wiedererhitzten Agars kommen 6 ccm einer 10%igen Natr. carbon. siccum-Lösung, 5 ccm einer 20%igen Rohrzuckerlösung, 5 ccm einer 20%igen Dextrinlösung, 0,25 ccm einer vollständig gesättigten alkoholischen Fuchsinlösung, 2,5 ccm einer 10%igen Natriumsulfitlösung.

Die damit gegossenen Platten werden bei 50° oder längere Zeit bei 37° mit der Schichtseite nach unten getrocknet, der Nährboden ist farblos bis schwachrosa.

Kolibakterien sind nach 15—20 Stunden noch nicht entwickelt, während die Cholera-vibrien leuchtend rot mit farblosem Randsaume erscheinen.

Die zur Herstellung des Aronsonschen Nährboden nötigen Reagentien sind bei Merck-Darmstadt, in Tabletten vereinigt, erhältlich. Eine Tablette wird zu 100 ccm verflüssigtem Nähragar hinzugesetzt.

3. Spezialnährböden zur Züchtung von Diphtheriebazillen:

a) Löfflers Serum (s. S. 358);

b) Deyckes Pepsin-Trypsinagar (modifiziert von Bosse).

1. 125 g gehacktes, fett- und sehnenfreies Pferdefleisch, 3 g frisches Pepsin Witte, 400 ccm Aqua dest., 2 ccm 50%ige Salzsäure werden in

einem Erlenmeyerkolben 48 Stunden bei 37° künstlich verdaut, filtriert. Das Filtrat wird mit 3,9 wasserfreier Soda versetzt und sterilisiert.

II. Eine Trypsinlösung wird hergestellt: Schweinepankreas, fein zerschnitten, wird 24 Stunden im Eisschrank belassen, hinzu kommt 40 ccm reines Glycerin und 100 ccm destilliertes Wasser. Das Ganze wird einige Tage im Eisschrank extrahiert, der ausgepreßte Saft ist nach Zusatz eines Stückchens Kampfer im Eisschrank haltbar.

III. Von dem Preßsaft II werden 15 ccm dem Filtrat I zugesetzt. Das Gemisch wird 6 Stunden im Brutschrank bei 37° belassen, hierauf sofort im Dampf sterilisiert und mit 5%iger Salzsäure neutralisiert.

Zusatz von 1950 g Wasser, 6 g Kochsalz, 39 g Agar-Agar; kochen durch 3 Stunden; im Dampftopf durch Watte filtrieren, in Erlenmeyerkölbchen füllen und sterilisieren.

c) Serumagar nach Tochtermann: Eine wässrige Lösung von 2% Agar, 1% Pepton, 0,5% Kochsalz, 0,3–0,5 Traubenzucker wird filtriert mit gleichen Teilen oder 2 : 3 Hammelblutserum gemischt, nach einstündigem Kochen im Dampftopf filtriert und in Reagenzgläsern sterilisiert.

4. Spezialnährböden zur Züchtung von Tuberkelbazillen:

a) Erstarrtes Blutserum mit oder ohne Glycerinzusatz.

b) Dorset'sche Eiernährboden. Die Eier werden gründlich mit Wasser gereinigt und darauf mit 5%iger Karbolsäurelösung abgewaschen. Dann werden die beiden Pole in der Flamme getrocknet und mit scharfer, ausgeglühter Pinzette geöffnet. Der Inhalt wird darauf in einen sterilen Erlenmeyerkolben ausgeblasen, 10% des Gewichts der Eier an Wasser zugefügt und durch Schütteln oder mittels Glasstabes gemischt, ohne die Bildung von Luftblasen hervorzurufen. Nach Filtration durch ein Seihetuch wird der Nährboden auf Röhrchen gefüllt und durch Erhitzen auf 70° während 2–2½ Stunden in wasserdampfgesättigter Luft schräg zum Gerinnen gebracht. In ähnlicher Weise kann man einen Glycerineiernährboden nach Lubenau herstellen, indem man dem Inhalt von 10 Eiern 200 ccm 5%iger Glycerinbouillon hinzufügt.

c) Glycerinkartoffeln. Zur Herstellung des festen Kartoffelnährbodens kann man zweckmäßig der Vorschrift von Anzilotti folgen: Schräg aufgeschnittene Kartoffelstücke werden in 6%igem Glycerinwasser, das durch Zusatz von Natriumkarbonat alkalisch gemacht ist, gekocht und in Reagierröhrchen gebracht, auf dessen Boden sich ein Stückchen Glasstab befindet. Dann gibt man so viel des Glycerinwassers dazu, daß die untere Fläche der Kartoffel davon benetzt wird, und sterilisiert.

d) Beckscher Agar. 200 ccm Rinderblutserum (ohne Chloroform) werden mit 1800 ccm destillierten Wassers im Dampftopf 1 bis 1½ Stunden gekocht, dann filtriert. Zu diesem Filtrat fügt man 10 g Monokaliumsulfat, 5 g Magnesiumsulfat, 4 g Asparagin und 40 g Glycerin hinzu. Das Ganze wird 2–3 Stunden im Dampftopf gekocht und heiß filtriert. Dann wird 3% Fadenagar hinzugefügt, und das Gemisch wird weiter behandelt wie gewöhnlicher Agar, nur muß die Reaktion schwach sauer sein.

e) Eiweißfreier Nährboden nach Proskauer und Beck (s. S. 359).

Anreicherungsverfahren für Tuberkelbazillen.

a) Sedimentierverfahren nach Biedert. Das Sputum wird mit der 2—4fachen Menge 0,2%iger Natronlauge in Zylindern mit Gummistopfen 1—2 Minuten äußerst kräftig geschüttelt (eventuell muß noch etwas Natronlauge bis zur vollständigen Homogenisierung der Flüssigkeit zugesetzt werden). Die Flüssigkeit wird in eine Porzellanschale gebracht und unter Umrühren bis zum Sieden erhitzt. Nun werden 1—2 Tropfen Phenolphthaleinlösung hinzugefügt und mit verdünnter Essigsäure neutralisiert. Sedimentieren im Spitzglase oder nach Zusatz der doppelten Menge absoluten Alkohols leicht zentrifugieren. Verarbeiten des Sedimentes zu gefärbten Präparaten.

b) Sedimentierverfahren nach Sachs-Müke. Zusatz von geringen Mengen Wasserstoffsperoxyd bewirkt Verflüssigung des Sputums unter Schaumbildung. Die Tuberkelbazillen sind im Schaum färberisch nachweisbar oder im Sedimente, welches nach Zusatz von großen Mengen Alkohol sich bildet.

c) Antiforminverfahren nach Uhlenhuth. 20 ccm Sputum werden mit 15 ccm Antiformin (das ist ein Gemisch von Liquor Natrii hypochlorosi und Alkalihydrat) versetzt und die Gesamtmenge wird sofort auf 100 ccm mit sterilem destilliertem Wasser aufgefüllt. Unter öfterem Rühren bleibt das Ganze 2—5 Stunden stehen, je 10 ccm werden zentrifugiert, der Bodensatz wird in 10 ccm steriler 0,8%iger Kochsalzlösung aufgeschüttelt, zentrifugiert, vom Waschwasser vollständig befreit. Sodann wird in gleicher Weise nochmals mit Kochsalzlösung gewaschen und nochmals zentrifugiert. Vom Bodensatz werden dann je 4—5 Ösen auf eine Anzahl Glycerinagar- oder Glycerinserumröhrchen fest verrieben. Das Sediment kann auch — es genügt hierfür ein einmaliges Waschen — mittels Eiweiß auf Objektträger zum Haften gebracht und zur Bazillenfärbung verwendet werden. — Das Antiformin läßt die Tuberkelbazillen am Leben, während es die Begleitbakterien abtötet und auflöst.

Modifikationen des Verfahrens sind von Schulte, Löffler u. a. angegeben worden. Das Sediment kann auch zu Tierversuchen verwendet werden.

d) Ligroinmethode nach Lange und Nitsche. Sputum wird mit Kalilauge homogenisiert und dann mit Ligroin kräftig ausgeschüttelt. Aus dieser dichten Emulsion scheidet sich bei Erwärmung das Ligroin nach oben ab und reißt die Tuberkelbazillen mit sich, die sich dann in der Grenzschichte vorfinden.

e) Kombiniertes Antiformin-Ligroinverfahren nach Schulte. 10 ccm Sputum werden mit 20 ccm 20%igem Antiformin versetzt. Umschütteln. Das Ganze bleibt bis zur vollkommenen Homogenisierung unter zeitweiligem Umschütteln stehen. Sodann werden 20 ccm Wasser zugesetzt. Das Ganze wird umgeschüttelt. Sodann Zusatz von 2 ccm Ligroin. Schütteln, bis eine dichte Aufschwemmung entsteht. Im Wasserbade von 60° wird das Ligroin klar abgeschieden, sodann wird tropfenweise $\frac{1}{2}$ —1 ccm Brennspiritus zugesetzt und sofort von der Grenzschichte Material zur Färbung von Tuberkelbazillen entnommen.

f) Doppelmethode nach Ellermann und Erlandsen. 10 bis 15 ccm Sputum werden in einem zugedickten Glaszylinder mit der

halben Menge 0,6%iger Sodalösung in einem Brutschrank bei 37° durch 24 Stunden stehen gelassen. Sodann wird die obenstehende Flüssigkeit abgossen, der Rest zentrifugiert, die darüberstehende Flüssigkeit vollständig entfernt. Der Bodensatz wird mit dem vierfachen Volumen 0,25%iger Natronlaugelösung versetzt, sorgfältig umgerührt, abgekocht, zentrifugiert. Vom nunmehrigen Bodensatz werden Präparate gemacht.

D. Verfahren zur Erneuerung gebrauchter Nährböden.

Zum Zwecke der Ersparnis an Materialien, die zur Nährbodenbereitung erforderlich sind, sind neuerdings verschiedene Verfahren ausgearbeitet worden. Unter anderen sind besonders die folgenden erwähnenswert:

a) Regenerierungsverfahren für Endoagar nach Mohorcic.

Der gebrauchte Endoagar wird geschmolzen, in Flaschen gesammelt, sterilisiert. Bei Bedarf wird er vollständig aufgelöst, in einer Glaswanne erstarren gelassen, und hierauf in aller kleinste Stücke geschnitten. In einer 6-Literflasche, die mit einem zahnradartig gekerbten Korken verschlossen ist, kommt soviel von diesen Agartrümmern als 4 l entspricht; durch ein Glasrohr, das durch den Korken bis knapp an den Boden geht, wird der Agar mit Wasser 24 Stunden lang gespült. Das Wasser tritt zu den Kerben zuerst stark rot, dann immer farbloser aus; der Agar wird hierauf auf einem Siebe von dem anhaftenden Wasser befreit, und hierauf in einem großen Emailtopf bis zum vollständigen Schmelzen erhitzt. Zu der roten Agarlösung nun kommt unter langsamen Zusetzen soviel Tierkohle oder Spodium, bis ein Tropfen des Agars farblos oder leichtrosa erscheint. Das Ganze wird aufgeköcht, auf 50° abgekühlt, mit dem Eiklar von zwei Eiern versetzt, tüchtig verrührt und 1 Stunde im Dampftopfe gekocht. Man läßt das Gemisch bei geschlossenem Dampftopfe langsam bis zum nächsten Tage erkalten. Die Tierkohle und das Eiweiß setzt sich am Boden ab und kann von dem obenstehenden reinen Agar abgeschnitten werden.

Durch Probetrocknung einer kleinen Menge in einem Platintiegel wird der Wassergehalt bestimmt und berechnet, wie viel Fleischbrühe, Pepton und Kochsalz zuzusetzen ist, um einen neuen 3%igen Nähragar zu bekommen. Nach Zusatz dieser Bestandteile wird der Agar auf dem Wasserbade bis zur berechneten Gesamtmenge eingedampft.

b) Regenerierungsverfahren nach Ph. Kuhn und M. Jost.

Der zu regenerierenden Endoagarmasse, die möglichst auf Lackmusneutralisation einzustellen ist, werden nach der Verflüssigung auf je 1000 cem 8 g Bariumsuperoxyd zugesetzt; sie wird unter Umrühren bis zur vollständigen Entfärbung im Kochen erhalten. Nach erfolgter Entfärbung ist eine wässrige Lösung von 7 g Natriumsulfat heiß zuzusetzen. Hierauf werden etwa 20 g Tierkohle oder Eponit in die Masse eingerührt und das ganze einmal kräftig aufgeköcht. Man läßt den Niederschlag absetzen und klärt, wie üblich, mit Hühnerweiß. Vor der Klärung setzt man zu 1000 cem Nährboden 6,5 g Pepton Witte und 6,5 g Liebig's Fleischextrakt hinzu. Soll zum Zwecke der Herstellung neuen Endoagars Milchzucker zugesetzt werden, so bestimmt man

nach K. B. Lehmann mit Jod und Natriumhyposulfitlösung den noch vorhandenen Milchzuckergehalt.

Dann fügt man nach dem ursprünglichen Verfahren von Guth, der übrigens den Zucker vollständig erneut, 0,2 g Fuchsin und 2 g Natriumsulfit hinzu. Der Agargehalt wird nach Mohoreic (s. oben) bestimmt und dadurch die gewünschte Konsistenz geschaffen.

Dasselbe Verfahren kann auch für Malachitgrünnährböden, die, mit den Endonährböden gemischt, gesammelt werden, angewandt werden.

c) Regenerierungsverfahren nach K. Baerthlein.

I. Für Nähragar: Die ursprüngliche Menge der eingetrockneten, abgeschabten Agarplatten wird festgestellt. Je 1 l des zu regenerierenden Nährbodens wird mit 500 ccm destilliertem Wasser versetzt und eingeschmolzen, hierauf werden pro Liter des ursprünglichen Nährbodens 3 ccm einer 10%igen Lösung von wasserfreier Soda hinzugefügt; $\frac{1}{2}$ Stunde im Dampftopfe kochen; hierauf Zusatz von 20 g Tierkohle pro Liter Nährboden; wiederum $\frac{1}{2}$ Stunde kochen, wodurch Sterilisierung vollendet und Adsorption der Bakterien durch die Tierkohle bewirkt wird; Abkühlen auf 50–60°; Zusatz von 30 ccm Rinderserum (statt Hühnerweiß) auf je 1 ccm Nährboden zur weiteren Klärung; 1stündiges Kochen; Filtration durch Papierfilter. Zusatz von einer gekochten und filtrierte Lösung von 6,5 g Pepton und 6,5 g Liebigs Fleischextrakt in je 100 ccm destilliertem Wasser pro Liter Nährboden; nochmals aufkochen, neutralisieren, kurz sterilisieren.

Statt der Nährlösung von Pepton und Liebigs Fleischextrakt kann man pro Liter des zu regenerierenden Nährboden $\frac{1}{2}$ l Nährbouillon zusetzen, muß aber bis zur gewünschten Konzentration und Konsistenz eindampfen.

II. Für Conradi-von Drigalski-Agar: Regeneration wie bei gewöhnlichem Nähragar, nur daß statt 3 ccm 15 ccm einer 10%igen Lösung von wasserfreier Soda pro Liter Nährboden genommen werden. Nach der Klärung und dem Zusatze der Nährlösung fügt man pro Liter Nährboden eine Lösung von 10 g Milchzucker in 130 ccm Kahlbaum-scher Lackmusklösung (warm gelöst!) zu, ferner 10 ccm einer frisch bereiteten 0,1%igen kristallviolett B-Lösung. Zusatz von 10%iger Sodalösung bis zur Einstellung der gewünschten Reaktion.

IV. Kapitel.

Methoden der Entnahme von Untersuchungsmaterial aus dem menschlichen Körper.

1. Blut.

Geringe Blutquantitäten können aus dem Ohrfläppchen oder der Fingerstreckseite (besser als die Fingerkuppe, welche schwerer sterilisierbar ist) entnommen werden. Zunächst wird die Haut mechanisch mit Wasser und Seife gereinigt, sodann mit Alkohol und Äther desinfiziert; entweder wird bereits mit dem Alkohol und Äther zum Zwecke der Herstellung einer Hyperämie fest gerieben oder mit einem trockenen sterilen Wattetupfer. Sodann wird mit einer sterilen Nadel oder einer ausgeglühten Lanzette oder der Wrigthschen Glasnadel angestochen.

Die Aufnahme des Blutes erfolgt in sterilen Röhren oder Kapillaren, welche letztere nach ihrer Füllung mit Siegellack verschlossen werden; die Kapillaren können gerade oder nach Neißer U-förmig gebogen sein (Fig. 23). Röhren und Kapillaren können zum Zwecke der Serumabscheidung zentrifugiert werden.

Größere Mengen Blutes entnimmt man seltener mit Schröpfkopf, meistens durch Venaepunktion aus der Vena mediana.

Will man das Blut flüssig halten, so fängt man es in einem sterilisierten, absolut reinen Gefäße auf, in welchem sich sterilisierte Glassperlen befinden; durch 10–15 Minuten langes Schütteln wird das Blut defibriniert.

Auch Zusatz von Natrium citricum (1–2%), Blutgeleextrakt, Hirudin usw. erhält das Blut flüssig. Zum Zwecke der Serumgewinnung wird das Blut direkt in sterilen Reagenzgläsern oder Glaszylindern aufgefangen.

Für die kulturelle Untersuchung läßt man das aus der Hohnadel hervorkommende Blut direkt in der Menge von 2–3 ccm in 10 ccm Bouillon fließen oder 5–10 ccm in ein mit Bouillon gefülltes Erlenmeyerkölbchen. Man kann auch direkt das hervorquellende Blut mit 45°igem Agar mischen und hiervon Platten gießen. In vielen Fällen führt das Ausstreichen des vom Serum befreiten Blutkuchens auf der Oberfläche fester Nährböden zum Ziele.

Für Typhusbazillen empfiehlt Conradi das Auffangen von Blut in einer Rindergallenlösung von 9 Teilen Galle, 1 Teil Pepton und 1 Teil Glycerin.

An der Leiche entnimmt man das Blut am besten mittels einer Spritze aus dem Herzen nach Verschorfung der Ausstichstelle mit einem glühenden Messer.

Zum Zwecke mikroskopischer Untersuchung nimmt man einen kleinen frisch gewonnenen Blutstropfen (vom Lebenden oder von der Leiche) und bringt ihn auf ein gut gereinigtes Deckgläschen oder einen gut gereinigten Objektträger und breitet ihn mit der Kante eines reinen Deckglases, das im spitzen Winkel aufgesetzt wird, aus. Oder man taucht die Kante eines reinen Deckglases in das Blut ein und macht sofort mit ihr einen Ausstrich auf ein reines Deckglas oder einen reinen Objektträger. Die Ausstrichpräparate müssen möglichst dünn sein. Nach dem Lufttrocknenwerden wird nicht in der Flamme fixiert, sondern in Alkohol absolutus oder noch besser in Methylalkohol, Azeton usw. 2–5 Minuten.

2. Eiter.

Der Eiter muß durch aseptischen Schnitt oder Stich steril entnommen werden; er wird sodann in sterilen Gefäßen aufgefangen oder

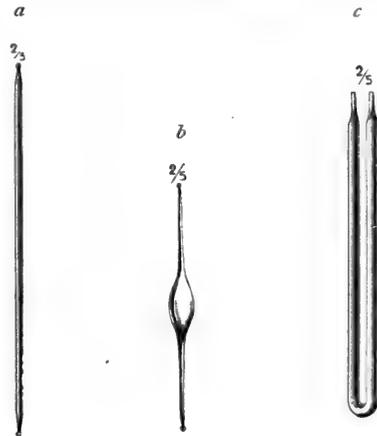


Fig. 23. Kapillaren zur Blutentnahme.
a gerade, b bauchig, c U-förmig.

direkt von der Entnahmestelle zu mikroskopischen Präparaten — deren Anfertigung ebenso wie jene der Blutpräparate erfolgt — bzw. zur Kultivierung verwandt.

Praktisch ist auch die Entnahme und Versendung des Eiters mittels sterilem Wattetupfer in verschlossenen Glasgefäßen (s. Fig. 25).

3. Sputum.

Der Auswurf soll möglichst speichelfrei in absolut reinen und sterilen Gefäßen aufgefangen werden, die keine Desinfektionsmittel enthalten dürfen (s. Fig. 24).

4. Rachen- und Nasensekret bzw. Rachen- und Nasenbelag.

Wenn die mikroskopische bzw. kulturelle Untersuchung sofort geschieht, kann die Entnahme mittels steriler Platinöse erfolgen. Zur



Fig. 24. Versandgefäß für Sputum.



Fig. 25. Versandgefäß für diphtherieverdächtiges Rachen- bzw. Nasensekret.

Untersuchung außerhalb des Krankenzimmers bzw. zur Versendung des zu untersuchenden Materials erfolgt die Entnahme mittels eines sterilen Wattebausches, der an einem Draht befestigt ist. Dieser Draht ist in einen Korken gesteckt, der den Draht samt dem den Wattebausch aufnehmenden Reagenzglas fest verschließt (s. Fig. 25). Zur Versendung von diphtherieverdächtigem Material werden derartig armierte Reagenzgläser in Holzkästchen untergebracht und das Ganze in wasserdichtem Leinwandbeutel versandt.

5. Exsudate und Transsudate.

Die Entnahme erfolgt mit steriler Spritze oder mit Hohlneedle. Die Entnahme von Zerebrospinal-

flüssigkeit geschieht durch Lumbalpunktion.

Die Entnahmeflüssigkeit wird in vielen Fällen zentrifugiert, und es wird zur mikroskopischen und kulturellen Untersuchung das Sediment benutzt.

6. Fäzes.

Das Auffangen erfolgt in sauberen Gefäßen unter Vermeidung von Desinfektionsmitteln. Zur Versendung verwendet man kleine zylindrische Gefäße, in deren Verschlusskorken ein kleines Löffelchen angebracht ist (s. Fig. 26). Zum Zwecke der Untersuchung von Schleimflocken im Stuhlgang wird letzterer in einer Schale mit steriler

physiologischer Kochsalzlösung verrührt, wobei sich die Schleimflocken isolieren und entnehmen lassen.

7. Urin.

Die Entnahme erfolgt entweder mit sterilem Katheter oder man fängt den normal entleerten Harn unter Fortlassung des ersten Strahles steril auf. Zum Zwecke der Untersuchung wird eventuell zentrifugiert bzw. sedimentiert.

Die Versendung erfolgt in Gefäßen, welche den Stuhlröhrchen (s. Nr. 6) gleichen; nur das Löffelchen kann fehlen.

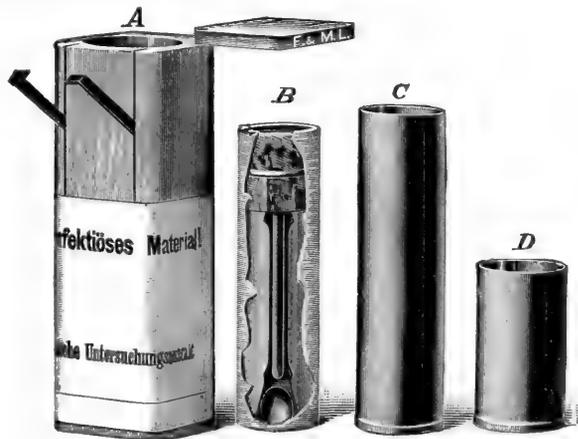


Fig. 26. Versandgefäß für infektiösen Stuhlgang.

V. Kapitel.

Der bakteriologische Tierversuch.

1. Tierimpfung.

Die Tiere werden entweder von einem Assistenten gehalten oder sie werden auf Operationsbrettern aufgespannt, von welchen für jede Tierart eine große Anzahl von Konstruktionen angegeben ist.

Für die Infektionsversuche ist es wichtig, eine gut schließende Spritze anzuwenden, deren Stempel vollständig dicht das Lumen der Spritze ausfüllt und die eine feine Graduierung besitzt. Die Spritze muß in allen ihren Teilen auskochbar sein. Luftblasen müssen vermieden bzw. vor der Injektion entfernt werden.

Impfung von der Haut aus.

Durch die unverletzte Haut können Bakterien eingerieben werden. Bei der subkutanen Impfung müssen die Haare an der Injektionsstelle abgeschnitten werden, unter Aufhebung einer Hautfalte wird die subkutane Injektion vorgenommen. Oder es kann nach Aufhebung einer Hautfalte mit der Schere eine kleine Öffnung erzielt werden, die man zu einer Hauttasche erweitert. In diese kann nun entweder mit der Platinnadel oder mit Hilfe einer Pinzette das Impfmateriale eingeführt werden. Die Wunde kann entweder offen bleiben oder mit Kollodium verschlossen werden.

Impfung in den Muskel.

Für verschiedene Zwecke verwendet man die einfache Methode der intramuskulären Injektion. Bei Vögeln wird mit Vorliebe in die besonders gut ausgebildete Brustmuskulatur gespritzt.

Impfung in die Bauchhöhle.

Bei der intraperitonealen Injektion verwendet man stumpfe Kanülen, damit eine Verletzung des Darmes vermieden wird. Man macht zunächst einen kleinen Scherenschnitt in die Bauchhaut und kann hierauf die Kanüle leicht durch die darunterliegende Muskulatur hindurchführen. Bei intraperitonealen Injektionen am Kaninchen empfiehlt es sich, die Tiere mit dem Kopfe nach unten zu halten, da hierdurch die Gefahr der Verletzung des Darmes verringert wird.

Impfung in die Brusthöhle.

Sie erfolgt mit stumpfer Kanüle von einem Intrakostalraume aus.

Impfung in das Auge.

Bei Einspritzungen in die vordere Kammer läßt man zunächst durch die Kanüle das Kammerwasser abfließen und erst hierauf wird die Injektion vorgenommen; will man festes Material in die vordere Kammer bringen, so legt man hierzu mit einer Lanzette einen Schnitt am oberen äußeren Rand der Cornea an.

Impfung in den Glaskörper geschieht, indem die Spritze durch die Sklera in den Glaskörper eingestochen wird.

Zum Zwecke der Impfung in die Hornhaut wird diese gestichelt und hierauf das infektiöse Material eingerieben.

Impfung unter die Hirnhaut des Kaninchens.

Durch einen von der Mittellinie etwa 2 mm entfernten Schnitt von ungefähr $1\frac{1}{2}$ cm Länge werden die Weichteile durchtrennt, sodann wird die Knochenhaut sorgfältig zur Seite präpariert. Der Trepan wird in dem Kreuzungspunkte der Schnittlinie und der Verbindungslinie beider Augenwinkel aufgesetzt. Nach vollendeter Durchbohrung muß das Knochenstückchen, falls es nicht im Bohrer bleibt, mit einem scharfen Häkchen beseitigt werden. Mit einer gebogenen Kanüle sticht man zum Zwecke der Injektion unter die Hirnhaut ein. Oder es wird nach Spaltung der Dura mit der Platinöse das Material verimpft. Die Wunde muß hierauf vernäht und mit Kollodium verschlossen werden.

Subdurale Injektionen in den Wirbelkanal geschehen durch Einstich zwischen zwei Wirbelfortsätzen der unteren Wirbelsäule.

Infektion durch die Lunge.

Die Infektion erfolgt am besten durch Einatmen. Hierfür sind verschiedene Inhalationsapparate konstruiert worden. Auch kann eine Infektion durch direkte Einspritzung in die Trachea bewerkstelligt werden.

Infektion durch den Magendarmkanal.

Diese erfolgt entweder durch Verfütterung, indem der Nahrung das infektiöse Material beigemischt wird, oder durch die Magensonde. Auch kann nach Freilegung des Magendarmkanals eine Injektion direkt in den Darmtraktus gemacht werden.

Impfung in die Blutbahn.

Impfung in die Blutbahn erfolgt intravenös, beim Kaninchen fast ausschließlich in die äußere Randvene des Ohres, welche durch

Kompression anschwillt. Ein besonders gutes Anschwellen der Venen erzielt man durch Reiben mit Äther oder noch besser mit Xylol. Beim Meerschweinchen wählt man die Vena jugularis oder es kann die Einspritzung direkt ins Herz an der Stelle des stärksten Herzspitzenstoßes erfolgen.

Bei größeren Haustieren erfolgt die Impfung meistens in die Vena jugularis.

Der Verlauf der Infektion wird durch Abwägen der Versuchstiere und durch Temperaturmessung kontrolliert. Auch die Beobachtung der Freßlust usw. bietet Anhaltspunkte über den Verlauf der Erkrankung.

2. Blutentnahme.

Die sterile Blutentnahme bei Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten usw. geschieht meistens aus der Carotis oder der Vena jugularis, welche zu diesem Zwecke frei präpariert werden. Bei Ratten und Mäusen kann man auch durch Abschneiden des Schwanzendes Blut gewinnen. Ferner gelingt bei Kaninchen und Meerschweinchen mit Leichtigkeit mittels einer Pravazspritze die Blutentnahme aus dem Herzen.

Bei größeren Versuchstieren erfolgt die Blutentnahme durch Einstechen einer Hohlneedle durch die Haut in die durch Kompression gefüllte Halsvene.

Bei Kaninchen benutzt man zur nicht sterilen Blutentnahme meistens die äußere Randvene des Ohres, welche durch Reiben des Ohres mit Äther oder Xylol sehr stark erweitert wird.

Neuestens sind Methoden ausgearbeitet, um aus den Ohrvenen vom Kaninchen und Meerschweinchen durch Vakuumapparate steril Blut zu entnehmen.

Bei den Vögeln erfolgt die Blutentnahme aus der großen Flügelvene.

Die völlige Entblutung von Versuchstieren geschieht aus der Carotis oder Jugularis oder — namentlich bei kleineren Versuchstieren — aus dem freigelegten Herzen.

3. Tiersektion.

Die Tiersektion erfolgt nach den allgemeinen Regeln, die hier nicht weiter besprochen werden sollen, jedoch muß beachtet werden, daß sterile Instrumente benutzt werden und daß durch die einzelnen Manipulationen eine Verunreinigung der zu untersuchenden Organe bzw. Körperflüssigkeit mit Bakterien aus der Außenwelt oder aus dem Darm, Lunge usw. nicht erfolgt. Zu diesem Zweck muß vor der Sektion die Haut an den Schnittstellen geschoren oder rasiert und desinfiziert werden. Will man aus Organen Bakterienzüchtung vornehmen, so empfiehlt es sich, das steril entnommene Organ in sterile Doppelschalen zu bringen. Nun kann man das Organ mit zwei sterilen Pinzetten zerreißen und aus der Tiefe kultivieren, oder man geht nach Abglühen der Oberfläche durch einen Schnitt mit sterilem Messer in die Tiefe und impft hier unter aseptischen Kautelen ab. Die Kadaververnichtung erfolgt in Kadaververbrennungsanlagen. Will man bei besonders gefährlichen Infektionen den Transport der Tiere in die zentrale

Verbrennungsanlage aus Sicherheitsrücksichten nicht vornehmen, so kann man zunächst, wenn es sich um kleinere Versuchstiere handelt, diese vor der Verbrennung in siedendem Wasser oder Dampf mehrere Stunden auskochen.

VI. Kapitel.

Die bakteriologische Untersuchung des Wassers, des Bodens und der Luft.

A. Die bakteriologische Wasseruntersuchung.

1. Die Entnahme des Wassers.

Die Entnahme des Wassers für die bakteriologische Untersuchung muß steril erfolgen. Die Entnahmegefäße, Reagenzröhrchen, Erlenmeyerkolben oder besondere Wasserentnahmegefäße müssen deshalb vor der Untersuchung sterilisiert werden. Handelt es sich um Wasser einer Leitung, so hat man, falls das Wasser dauernd fließt, nur das Entnahmegefäß unterzuhalten und zu füllen. Läuft das Leitungswasser nicht beständig, so muß man zunächst das stagnierende Wasser, in dem sich eine große Keimzahl finden kann, durch eine längere Zeit ablaufen lassen, ehe man das sterile Entnahmegefäß füllt.

Bei der Untersuchung des Wassers aus einem neu angelegten Röhrenbrunnen oder aus Probebohrungen ist damit zu rechnen, daß bei der Bohrung in das Wasser von außen Keime hineingelangt sind. Nach M. Neißer läßt man daher Dampf von 2–3 Atmosphären Druck ins Wasser strömen, und zwar so lange, bis dieses auf 96° erwärmt ist. Sodann wird das Wasser so lange abgepumpt, bis man normal temperiertes Wasser erhält und erst dann die Probeentnahme vorgenommen. Bei bereits in Gebrauch befindlichen Röhrenbrunnen wird dies Verfahren nicht angewandt, da sonst Übelstände, wie sie bei dem gewöhnlichen Gebrauch zutage treten, verdeckt werden könnten.

Aus oberflächlichen Gewässern sowie aus offenen Brunnen entnimmt man das Wasser entweder mit der Hand durch Untertauchen des Entnahmegefäßes oder durch Herablassen desselben mittels einer Schnur; für Untersuchung des Wassers in bestimmten Tiefen können Entnahmegefäße angewandt werden, die man in einer beliebigen Tiefe öffnen bzw. schließen kann (von Esmarchkolben, Abschlaggläser nach Sclavo usw.). Bei Untersuchung von Oberflächengewässern soll man im allgemeinen, falls es sich nicht gerade um Spezialuntersuchung des Randwassers handelt, die Entnahme möglichst weit vom Ufer vornehmen.

2. Aussaat, Züchtung und Zählung der Wasserkeime.

Die Aussaat.

Zum Zwecke der quantitativen bakteriologischen Untersuchung hat sofort nach der Entnahme die Aussaat an Ort und Stelle zu erfolgen, da bei einem Transport auch bei niederen Temperaturen einerseits sehr schnell eine Vermehrung der Bakterien, andererseits auch ein Absterben der Bakterien erfolgen kann. Zum Zwecke der

Wasserentnahme an Ort und Stelle sind eine Anzahl von Ausrüstungskästen, die alle notwendigen Gegenstände enthalten, angegeben.

Als Nährboden wird im allgemeinen die Gelatine angewandt wegen des charakteristischen Wachstums der Kolonien. Wichtig ist der Alkaligehalt, der für vergleichbare Untersuchungen stets gleich sein soll. Für die Wasserwerke des Deutschen Reiches ist eine Gelatine vorgeschrieben, deren neutralem Gemisch bei der Bereitung pro Liter 1,5 g kristallisierte Soda zugesetzt wird. Als Agarnährboden zur Untersuchung des Wassers wird von Hesse und Niedner folgender Nährboden empfohlen:

1,25—2,0 g Agar, 0,5—1,0 g Nährstoff Heyden, 100 g destilliertes Wasser.

Die Aussaat erfolgt nunmehr folgendermaßen: Auf den Boden steriler Petrischalen bringt man mit einer sterilen Pipette abgemessene Mengen des Wassers (0,1—1,0 ccm bei höherer Keimzahl muß das Wasser zuvor eventuell auf das Zehnfache bis Tausendfache mit sterilem Wasser verdünnt werden). Hierauf schüttet man in jedes der betreffenden Schälchen etwa 10 ccm flüssige Gelatine von 30—40° aus einem Reagenzröhrchen, dessen Rand zuvor abgebrannt wird, hierauf neigt und dreht man jedes der betreffenden Petrischälchen, um eine gute Mischung des Wassers in der Gelatine herbeizuführen. Sodann läßt man die Gelatine auf genau wagerechter, eventuell eisgekühlter Unterlage festwerden.

Wird Agar angewandt, so nimmt man bei sonst gleicher Methode zum Vermischen mit dem Wasser verflüssigten, auf 45° C, abgekühlten Agar.

Die Züchtung erfolgt bei 20—22° C, und zwar durch 48 Stunden; doch müssen die Platten bereits nach 24 Stunden nachgesehen werden, damit im Falle starker Verflüssigung die Bebrütung unterbrochen wird.

Zur Zählung der Bakterienkolonien wenden wir meistens den Wolffhügelschen Plattenzählapparat (s. Fig. 27) an:

In einem Holzrahmen ist eine schwarze Glasplatte eingelassen, auf welche die zu untersuchenden Petrischalen gelegt werden. Über

die Petrischale kommt eine Glasplatte, welche

in Quadratcentimeter eingeteilt ist. Von diesen Quadraten ist eine Anzahl wieder in je neun kleinere Quadrate eingeteilt. Die Zählung erfolgt mit der Lupe, indem man eine bestimmte

größere Zahl von Quadraten durchmustert

und aus der Summe die Mittelzahl der Keime pro Quadratcentimeter berechnet. Da man den Durchmesser der Petrischalen kennt, so findet man die Menge sämtlicher auf der Platte befindlicher Keime, indem man die Quadratcentimeterkeimzahl mit $r^2\pi$ multipliziert. (Statt der Quadrate benutzt man mitunter auch Sektoren [s. Fig. 28].) Man berechnet die Keimzahl auf 1 ccm des zu untersuchenden Wassers.

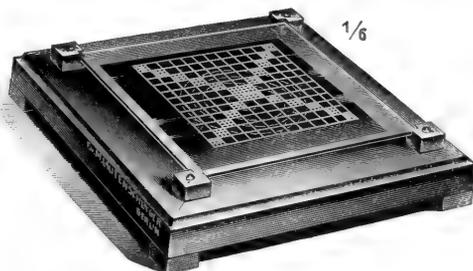


Fig. 27. Wolffhügels Plattenzählapparat.

Empfehlenswert ist, von jedem zu untersuchenden Wasser eine größere Zahl Platten anzulegen, man benutzt dann entweder den Mittelwert der gefundenen Keimzahl oder am besten die höchste gefundene Keimzahl bei der Beurteilung des Wassers.

3. Die Bestimmung besonderer Keimarten im Wasser.

Die Beurteilung des Wassers nach der Zahl der Keime, die früher allgemein gebräuchlich war und zu Bestimmungen über die erlaubte Höchstzahl führte — für die Grundwasserversorgung des Deutschen Reiches z. B. ist als Höchstzahl 100 Keime pro Kubikzentimeter festgelegt worden — vernachlässigt die Frage nach der Art und Herkunft der im Wasser enthaltenen Keime. Ein Wasser mit sehr großer Anzahl von Keimen kann, wenn unter diesen Keimen verdächtige Arten sich nicht befinden, unbedenklich sein, während ein Wasser mit geringerer Keimzahl vom Genusse ausgeschlossen werden muß, wenn in ihm sich verdächtige Keimarten befinden.



Fig. 28. Zählvorrichtung nach Lafar.

Als Indikator für Fäkalverunreinigungen gilt das Vorhandensein von Colibakterien.

Die Möglichkeit, daß Colibakterien überhaupt in das Trinkwasser gelangen, muß durch die Lokalinsektion ausgeschlossen werden

Zahlreich sind die Methoden der Kolibestimmung: Petruschky und Pusch bebrüten bestimmte Mengen des Wassers mit Bouillon

bei 37°; die geringste Menge des zu untersuchenden Wassers, in welcher sich noch Coli nachweisen läßt, nennt Petruschky den „Colititer“.

Federolf verwendet zum Colinachweis das Fällungsverfahren Fickers, das dieser zum Nachweis der Typhusbazillen im Wasser ausgearbeitet hat (s. unten).

Eijkmans Methode ist folgende: Bestimmte Mengen des zu untersuchenden Wassers (150 oder weniger Kubikzentimeter) werden mit ein Achtel bis zu ein Sechstel ihres Volumens steriler wässriger Lösung von 10% Pepton, 10% Traubenzucker und 5% Kochsalz in Gärungskölbchen vermischt und durch 24 Stunden bei 46° bebrütet. Die Trübung weist auf die Anwesenheit von Colibakterien hin, welche sich noch bei 46° vermehren, während die meisten anderen Bakterien bei dieser Temperatur nicht mehr entwicklungsfähig sind (Thermophilentiter).

Die Eijkmansche Methode ist von Boullir modifiziert worden: 2 Teile des zu untersuchenden Wassers werden mit 1 Teil 3%iger Mannitbouillon gemischt. Hierzu wird noch wässrige Neutralrotlösung hinzugesetzt. Das Ganze wird in Gärungsröhrchen, welche 12–24 Stunden bei 46° bebrütet werden. Nach dieser Bebrütungszeit kommt zu je 10 ccm dieser Kultur 1 ccm Lackmustinktur. Gasbildung, Reduktion des Neutralrot, Rötung der Lackmustinktur weisen auf das Wachstum von Colibakterien hin.

Sehr wichtig ist das Marmannsche Verfahren. Marmann bringt 5–10 ccm Wasser auf eine Endo-Platte, welche sodann in einen Verdunstungsapparat gebracht wird (von Esmarch oder Faust-Hein), in welchem das Wasser innerhalb 30–40 Minuten, ohne daß die Temperatur über 37° steigt, zum Verdunsten gebracht wird. Die Platten werden hierauf bebrütet. Das Verfahren ist von Oettinger modifiziert worden.

Der Nachweis von Typhusbazillen aus dem Wasser ist schwierig und gelingt nur selten, einerseits wegen der oft nur geringen Zahl von Keimen, die im Wasser enthalten sind, andererseits weil vielfach zur Zeit, da ein Wasser wegen des Verdachtes, es habe Typhuserkrankungen verursacht, zur Untersuchung gelangt, bereits die Typhusbakterien aus dem Wasser verschwunden sind. Für die Züchtung kommen einerseits die Verdampfungsverfahren, die für den Colinachweis beschrieben sind, mit geeigneten Modifikationen in Betracht, andererseits kann man durch Ausfällungsverfahren zum Ziele kommen. Das bereits beim Colinachweis erwähnte Fickersche Verfahren gestaltet sich folgendermaßen: 2 l des zu untersuchenden Wassers werden mit 8 ccm 10%iger Sodalösung alkalisiert, sodann werden 7 ccm einer 10%igen Eisensulfatlösung zugesetzt. Nach 2–3 Stunden wird der Bodensatz mit dem halben Volumen einer 25%igen Lösung von weinsaurem Kali versetzt, sodann wird unter Schütteln tropfenweise weinsaures Kali zugegeben, bis eine vollständige Lösung des Niederschlages stattgefunden hat. Zu 1 Teil gelösten Niederschlages kommen 2 Teile steriler Bouillon; von dieser Verdünnung werden Drigalski-Platten oder Endo-Platten angelegt. Die Schüdersche Methode verwendet zur Fällung Natriumhyposulfit und Bleinitrat.

Von Anreicherungsverfahren zum Nachweis der Typhusbazillen ist zu erwähnen die Nutrose-Koffeinlösung von Ficker und Hoffmann: Für 1 l Untersuchungswasser ist nötig: 1. eine Lösung von 10 g Nutrose in 80 ccm sterilem destilliertem Wasser (die Lösung geschieht im kochenden Wasserbade); nicht filtrieren; nach der Abkühlung den Wasserverlust ersetzen.

2. Eine Lösung von 5 g Koffein in 20 ccm sterilem destilliertem Wasser (bei 80°).

3. Lösung von 0,1 Kristallviolett Höchst in 100 ccm sterilem destilliertem Wasser. Die Lösung muß stets frisch hergestellt werden und vollständig stattfinden.

In die Nutroselösung 1 wird die Lösung 2, die auf 55–60° abgekühlt sein muß, gegossen. Hierzu kommen 900 ccm des zu untersuchenden Wassers und 10 ccm der Lösung 3.

Die Kolben bleiben 12–13 Stunden im Brutschrank bei 37°, worauf dann Aussaat auf Drigalski-Platten, Endo-Platten oder Malachitgrünplatten erfolgt.

Die Choleravibrionen werden im Wasser laut „Anweisung zur Bekämpfung der Cholera“ folgendermaßen nachgewiesen: „Mindestens 1, des zu untersuchenden Wassers wird mit 1 Kölbchen (100 ccm) der Peptonstammllösung versetzt und gründlich durchgeschüttelt, dann in Kölbchen zu je 100 ccm verteilt und nach 8- und 12stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° in der Weise untersucht, daß mit Tröpfchen, welche aus der obersten Schicht entnommen sind, mikroskopische Präparate und von demjenigen Kölbchen, an dessen Oberfläche nach

Ausweis des mikroskopischen Präparates die meisten Vibrionen vorhanden sind, Peptonröhrchen, Gelatine- und Agarplatten angelegt und weiter untersucht werden. Zur Prüfung der Reinkulturen erfolgt Agglutinations- und Pfeifferscher Versuch.“

„Etwa im Wasser nachgewiesene Vibrionen sind dann als Cholera-bakterien anzusprechen, wenn die Agglutinierbarkeit eine entsprechende Höhe hat und der Pfeiffersche Versuch positiv ausgefallen ist.“

B. Die bakteriologische Bodenuntersuchung.

Um die Bakterienmengen in den verschiedenen Bodenschichten bestimmen zu können, bedient man sich eines von Fraenkel angegebenen Bohrers (s. Fig. 29), der eine durch eine Hülse verschließbare Kammer besitzt. Diese bleibt, solange man den Bohrer von links nach rechts eintreibt, geschlossen;



wenn man in der gewünschten Tiefe den Bohrer nun nach links dreht, öffnet sich durch Verschiebung der Hülse die Kammer und es tritt Erdreich ein. Durch darauffolgende Drehung von links nach rechts wird die Kammer wiederum geschlossen und unter Drehung von links nach rechts wird der Bohrer, verschlossen, herausgezogen. Selbstverständlich ist der Apparat vor dem Gebrauch zu sterilisieren. Die Verarbeitung des Materials muß wegen der Möglichkeit einer schnellen Vermehrung und eines Absterbens der Keime sofort nach der Entnahme erfolgen.

Fig. 29. Erdbohrer nach Fraenkel.

Die bakteriologische Untersuchung ist schwierig, weil der Boden sowohl Keime enthält, die bei niedriger Temperatur, als auch solche, die bei sehr hoher Temperatur wachsen, ferner sowohl aerobe als anaerobe Bakterien beherbergt. Um diesen verschiedenen Möglichkeiten Rechnung zu tragen, müssen nach allen einschlägigen Methoden gleichzeitig Züchtungsversuche vorgenommen werden. Fernerhin ist für den Nachweis pathogener Mikroorganismen, so z. B. des Tetanus, des malignen Ödems, der Tierversuch erforderlich. Es werden zu diesem Zwecke kleine Mengen von Bodenproben in eine Hauttasche der geeigneten Versuchstiere verbracht.

C. Die bakteriologische Luftuntersuchung.

Robert Koch stellte Luftuntersuchungen an, indem er Gelatineplatten geöffnet eine bestimmte Zeit dem Luftzutritt aussetzte. Seine

Methode ließ die Art der in der Luft enthaltenen Mikroorganismen erkennen und ergab auch ungefähre Anhaltspunkte über die Zahl der in der Luft enthaltenen Keime.

Eine quantitative bakteriologische Untersuchung kann aber nur so erzielt werden, wenn man die Bakterien abgemessener Luftmengen zur Aussaat bringt.

Dies kann zunächst geschehen, indem man eine bestimmte Menge Luft durch flüssige Nährböden oder verflüssigte feste Nährböden leitet, oder indem man nach der Methode von Hesse abgemessene Mengen von Luft mit Hilfe eines Aspirators durch eine Glasröhre leitet, deren Wandungen mit Gelatine ausgegossen sind; die Keime lagern sich auf die Gelatine und können dann nach der Bebrütungszeit qualitativ und quantitativ

bestimmt werden (Hessescher Apparat) (Fig. 30).

Sehr brauchbar ist auch die Filtrationsmethode von M. Ficker (Modifikation des Petrischen Verfahrens): Abgemessene Mengen von Luft werden über in einer

Filterröhre befindliche Glasbröckchen geschickt (und zwar mittels eines Gummiballons von gemessenem Luftinhalt). Der Glasstaub wird hierauf zur quantitativen und qualitativen bakteriologischen Untersuchung verarbeitet (Fig. 31).



Fig. 30.

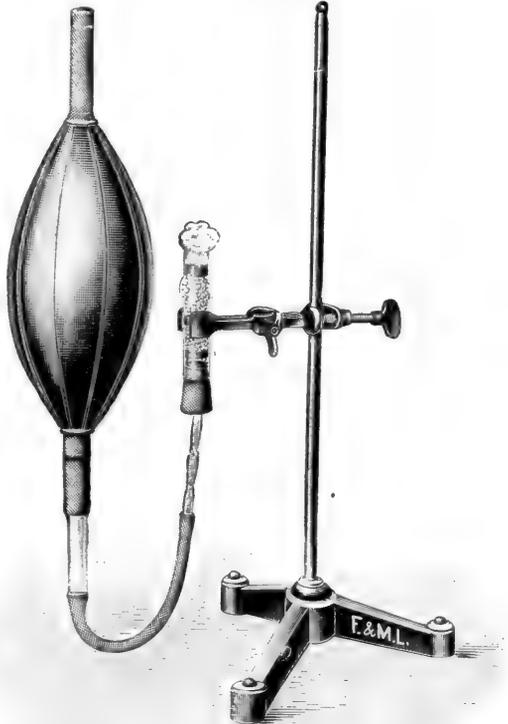


Fig. 31.

VII. Kapitel.

Die Bakterienfiltration.

Für manche Zwecke ist es notwendig, das Vorhandensein lebender und toter Bakterienleiber auszuschalten. Diese Trennung der Bakterien von dem flüssigen Medium, in dem sie enthalten bzw. gewachsen sind, geschieht durch Bakterienfilter, die in ihren feinen Poren die Bakterien zurückhalten.

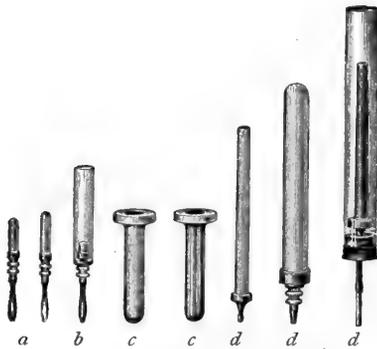


Fig. 32. Bakterienfilterkerzen.

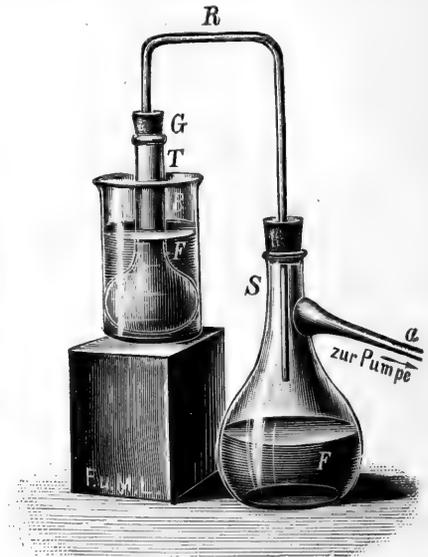


Fig. 33. Pukallsches Tonfilter.

Wir unterscheiden Hartfilter, die aus Porzellan, Ton (Kaolin) oder Kieselguhr hergestellt sind, und Weichfilter, die aus Asbestfasern bestehen.

Von den Hartfiltern sind am meisten angewandt die Pasteur-Chamberlandschen Biskuitporzellanfilter, ferner die Kieselguhr-



Fig. 34. Reichelsches Filter.

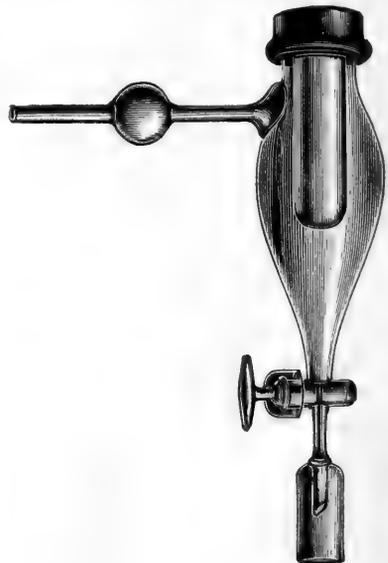


Fig. 35. Maaßensches Filter.

filter nach Nordmeyer-Berkefeld und die Pukallfilter aus gebranntem Kaolin. Die Pasteur-Chamberlandschen und die Nordmeyer-Berkefeldschen Filter haben Kerzenform (s. Fig. 32), die Pukallfilter Kolbenform (Fig. 33, *F*).

Neuestens sind zur Filtration kleinster Flüssigkeitsmengen Liliputfilterkerzen aus Infusorienerde in Gebrauch (Fig. 32, *a, b*).

Die Filtration kommt zustande unter der Wirkung einer Saug- oder Druckluftpumpenvorrichtung.



Fig. 36. Filtrierabfüllvorrichtung nach Uhlenhuth u. Weidanz mit Berkefeldscher Kerze.

Je nach der Filterform, der Menge der Flüssigkeit und dem Zwecke der Filtration ist die Montierung der Filter verschieden (Fig. 33, 34, 35, 36).

Für bakteriologische Zwecke müssen Filter und Aufnahmegefäße sterilisiert sein. Die Sterilisation der Filter kann durch Auskochen in Wasser, das man kalt ansetzt, geschehen. Benutzte Filter können durch sorgfältiges Waschen bzw. Filtration mit destilliertem Wasser und nachherigem Auskochen wieder gebrauchsfähig gemacht

werden. Auch können sie durch vorsichtiges Ausglühen regeneriert werden.

Die Filtration durch Weichfilter aus Asbest geschieht dadurch, daß man gereinigte Asbestfasern über ein Metallsieb bringt und nunmehr durch dieses Filter die zu filtrierende Aufschwemmung schickt (Bujwid, Heim).

VIII. Kapitel.

Hilfsapparate der Bakteriologie.

Außer dem eben erwähnten **Bakterienfilter** kommen unter anderem noch in Betracht:

1. Kugelmöhlen.

Diese dienen zur feinsten Zerkleinerung der getrockneten Bakterienleiber; in einem starken Behälter aus Porzellan, Glas oder Metall befinden sich harte Kugeln aus Achat, Porzellan oder Stahl; die Bakteriensubstanz kommt in das Gefäß, das fest verschlossen wird, worauf durch einen Motor der Apparat schnell rotiert wird.

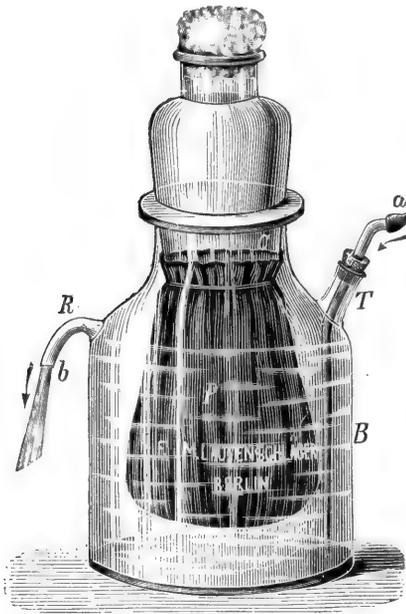


Fig. 37. Dialysator nach Proskauer.

fernen. Als Beispiel diene der gut verwertbare Dialysator von Proskauer (Fig. 37).

Die zu dialysierende Flüssigkeit wird in den Pergamentbeutel *P* gefüllt, durch *a* wird von der Wasserleitung dauernd Wasser durchgespült.

4. Vakuumdestillierapparate.

Da Bakterien, sowie ihre Stoffwechselprodukte und sonstigen eiweißhaltigen Flüssigkeiten (z. B. Sera) eine höhere Erhitzung nicht vertragen, so muß man zu ihrer Einengung Destillation im Vakuum anwenden, für deren Anwendung verschiedene Apparate konstruiert sind.

2. Hydraulische Pressen.

Buchner setzt zu der feuchten Bakterienmasse Infusorien-erde und Quarzsand, verreibt das Ganze und preßt die Bakterien unter einem Drucke von 300 bis 500 Atmosphären mit einer hydraulischen Presse aus, und gewinnt dadurch das flüssige Bakterienplasma.

4. Dialysatoren.

Dialysatoren werden angewandt, um aus Bakterienaufschwemmungen oder sonstigen Flüssigkeiten die Salze zu entfernen.

5. Zentrifugen.

Zum Zentrifugieren von Bakterien brauchen wir Zentrifugen von hoher Tourenzahl, am besten von mindestens 3000 Umdrehungen. Diese kommen nur bei elektrischem Antrieb zustande. Wasserzentrifugen und Handzentrifugen haben geringere Umdrehungszahl, sie werden in der Bakteriologie hauptsächlich zur Befreiung des Serums vom Blutkuchen bzw. von den roten Blutkörperchen verwandt. Ein genaues Auswägen der beiden einander gegenüberlaufenden Röhrcchen

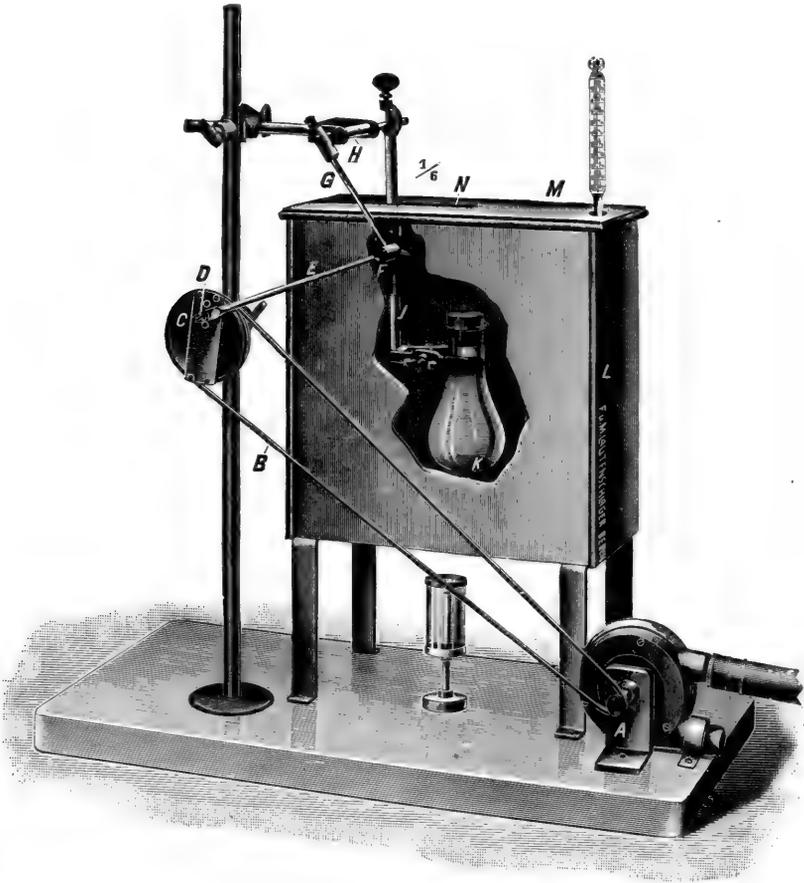


Fig. 38. Uhlenhuthscher Schüttelapparat.

mit Inhalt ist unerlässlich, da ein guter Gang der Zentrifuge nur zustande kommt und erhalten bleibt bei genauestem Gleichgewicht.

6. Schüttelapparate.

Entweder können wir in der Bakteriologie die gewöhnlichen für chemische Zwecke konstruierten mannigfachen Schüttelapparate benutzen, oder wir müssen uns für manche Zwecke solcher Schüttelapparate bedienen, welche bei konstanten höheren Temperaturen arbeiten. Solche Apparate werden entweder in einem Brutschranke

montiert oder aber nach Uhlenhuth in einem Wasserbade mit konstanter Temperatur (Fig. 38).



Fig. 39. Frigoapparat nach Lautenschläger, Berlin.

7. Kühlvorrichtungen.

Außer den Eisschränken kommen in Betracht die von Lautenschläger nach Morgenroths Angabe angefertigten Frigoapparate (Fig. 39). In einem sehr starken, gut isolierenden Holzkasten ist ein Metallkasten zur Aufnahme der zu kühlenden Objekte angebracht, der unmittelbar umschichtet wird von einer Kältemischung aus zwei Teilen Eis und einem Teil Viehsalz.

Bakterien in Luft, Wasser, Erdboden und Milch.

Von

Professor Dr. **H. Reichenbach**,
Göttingen.

Mit 9 Figuren im Text.

Bakterien in der Luft.

Bakterien können in der Luft nur dann vorkommen, wenn sie durch Luftbewegung schwebend erhalten werden. Ein dauernder Aufenthalt oder gar eine Vermehrung in der Luft ist natürlich unmöglich. Wenn man trotzdem einige Arten als Luftbakterien im engeren Sinne bezeichnen kann, so geschieht dies deshalb, weil sich diese Arten besonders häufig oder fast regelmäßig in der Luft finden.

In zwei verschiedenen Zuständen können die Keime in der Luft vorhanden sein. Erstens trocken, und zwar entweder für sich, oder, wie es meistens der Fall ist, an Staubteilchen anhaftend, oder zweitens feucht in Verbindung mit kleinen Wassertröpfchen, wie sie beim Zerstäuben von Flüssigkeiten entstehen.

Damit die Bakterien in trockenem Zustande in die Luft gelangen und sich schwebend erhalten können, muß die Luft in Bewegung sein. In gänzlich ruhender Luft setzen sich sämtliche Keime binnen wenigen Stunden zu Boden. Je stärker die Luftbewegung ist, desto größere Staubteilchen können hoch geführt werden, und desto weniger vollständig braucht die Austrocknung des Staubes zu sein. Da nun die Austrocknung die Bakterien in ihrer Lebensfähigkeit schädigt, bestehen bestimmte Beziehungen zwischen der Resistenz der Bakterien gegen die Austrocknung und der Geschwindigkeit der Luftströmungen, die sie fortführen und schwebend erhalten können. Je widerstandsfähiger die Keime sind, desto geringer kann die Geschwindigkeit der Luftströme sein. Es können also durch Luftströme von gegebener Geschwindigkeit nur Keime von bestimmter Resistenz transportiert werden.

Diese Überlegung, die zuerst von Flüge und Max Neißer angestellt worden ist, ist für die Frage der Verbreitung pathogener Keime von ausschlaggebender Bedeutung. Es muß sich darnach experimentell entscheiden lassen, welche pathogenen Keime durch die praktisch vorkommenden Luftströme in lebendem Zustande schwebend erhalten werden können.

Solche Experimente sind von Max Neißer mit einer Luftgeschwindigkeit von 4 mm in der Sekunde, die etwa der Luftbewegung

in gut ventilierten Zimmern entspricht, angestellt worden. Neißer hat untersucht, welche pathogenen Mikroorganismen, an Staub angetrocknet, in lebendem Zustande durch einen Luftstrom von dieser Geschwindigkeit 80 cm hoch nach oben geführt werden konnten. Das Resultat war, daß nur Tuberkelbazillen, Staphylokokken, Milzbrandsporen und Tetanus sporen lebend oben anlangten; bei etwas größeren Geschwindigkeiten auch noch Typhus und Streptokokken. Immer abgestorben waren Choleravibrionen, Pneumokokken, Pestbazillen, Diphtherie- und Influenzabazillen. Eine Verbreitung dieser Krankheitserreger in trockenem Zustande ist also durch die gewöhnlich in geschlossenen Räumen vorkommenden Luftströme unmöglich. Selbstverständlich können gelegentlich auch im Zimmer, etwa bei Zugluft, erheblich stärkere Luftgeschwindigkeiten vorkommen, und diese vermögen auch die empfindlicheren Krankheitserreger in die Luft zu führen. In noch höherem Maße kann das durch mechanisches Aufwirbeln (Fegen, Bürsten, Klopfen usw.) geschehen. Aber die so in die Luft gelangten Keime setzen sich nach kurzer Zeit wieder zu Boden und können nur ausnahmsweise unter ganz besonders günstigen Umständen zur Infektion Veranlassung geben. Im Freien, wo sehr viel stärkere Luftbewegung herrscht, könnten diese Keime natürlich ebenfalls lebend in die Luft gelangen, hier sind sie aber für gewöhnlich überhaupt nicht vorhanden, weil sie sich außerhalb des Organismus nicht zu vermehren vermögen, sondern unmittelbar vom kranken Menschen ihren Ursprung haben.

Eine Infektion durch Staub im Freien wird deshalb zu den allergrößten Seltenheiten gehören.

Ganz anders liegt die Sache, wenn die Keime nicht trocken, sondern in feuchtem Zustande mit kleinen Wassertröpfchen, in die Luft gelangen. Solche, unter Umständen mit pathogenen Keimen beladenen Tröpfchen entstehen, wie wir aus den Arbeiten von Flügge und seinen Schülern wissen, in reichlicher Menge beim Husten, Niesen, aber auch schon beim gewöhnlichen Sprechen. Ein Teil von ihnen ist nach den Versuchen von Kirstein, Hutchison und anderen außerordentlich klein und flugfähig und kann deshalb durch die allerschwächsten Luftströme, 0,1 mm in der Sekunde, schwebend erhalten und auf weite Strecken transportiert werden. Da hier keine Schädigung durch Austrocknen stattfindet, können auf diese Weise auch die wenig widerstandsfähigen Keime in infektionstüchtigem Zustande sich in der Luft finden. Aber auch bei den widerstandsfähigen Keimen, die den erforderlichen Austrocknungsgrad vertragen würden, z. B. bei den Tuberkelbazillen, ist, wie besonders die Versuche von Köhlisch gezeigt haben, die Infektiosität in feuchtem Zustande erheblich größer. Die Verbreitung durch Tröpfchen ist daher eine weitaus gefährlichere und häufigere Quelle der Luftinfektion, als die durch trocknen Staub.

Mit diesen aus den bekannten Eigenschaften der pathogenen Bakterien und aus den Laboratoriumsexperimenten sich ergebenden Schlußfolgerungen stimmen die Erfahrungen über das tatsächliche Vorkommen von Mikroorganismen in der Luft überein. Der einzige pathogene Mikroorganismus, der häufig in der Luft gefunden worden ist, ist der Staphylokokkus in seinen verschiedenen Varietäten (aureus, albus, citreus) (Galli-Valerio, Ullmann, Welz, Cacace, Concornotti). Von dem letzteren wurden einige Male auch

Streptokokken, einmal sogar auch Pneumokokken gefunden; hier ist aber die Möglichkeit, daß die Mikroorganismen in Tröpfchen auf die Platte gelangt waren, nicht ausgeschlossen.

Untersucht man nicht die Luft selbst, sondern, wie es häufig auch geschehen ist, den abgelagerten Staub, so findet man noch einige weitere Arten: Pneumokokken, Streptokokken, Friedländerbazillen und sogar Typhusbazillen. Flügge hat aber mit Recht darauf aufmerksam gemacht, daß der abgelagerte Staub, wenn er nicht mit besonderen Vorsichtsmaßregeln gesammelt wird, keineswegs geeignet ist, ein Bild des unter normalen Umständen in der Luft vorhandenen Bakteriengehaltes zu geben.

Daß im Staube auch die Sporen der Anaeroben: Tetanus, malignes Ödem, gefunden werden, ist bei dem häufigen Vorkommen dieser Keime im Erdboden und bei der Widerstandsfähigkeit ihrer Sporen nicht verwunderlich.

Die in der Luft vorkommenden saprophytischen Keime haben für den Mediziner insofern Interesse, als ein Teil von ihnen in geeigneten Nährsubstraten, insbesondere in Nahrungsmitteln, Fäulnis- und Zersetzungs Vorgänge hervorrufen kann, und weil ferner die Zahl der in der Luft vorhandenen Keime bis zu einem gewissen Grade ein Maß für den Staubgehalt der Luft abgibt. Die meisten Untersuchungen über Luftstaub und seine Verhinderung sind deshalb mit Hilfe der Keimzählung angestellt.

Die Zahl der Luftkeime ist je nach der Örtlichkeit und nach den äußeren Bedingungen sehr verschieden. In geschlossenen, längere Zeit nicht betretenen Räumen ist sie nahe gleich Null, bei lebhafter Staubeentwicklung, etwa beim Auskehren, kann sie mehrere Hunderte im Liter betragen. Dazwischen kommen, je nach der Art der Benutzung des Raumes und dem Verhalten der Insassen, alle möglichen Übergänge vor.

Auch im Freien ist der Keimgehalt der Luft sehr verschieden. Am größten, wenn durch lebhaften Wind, bei großer Trockenheit eine stetige Staubaufwirbelung stattfindet; sehr klein bei feuchtem, ruhigem Wetter. Ganz auffallend hohe Zahlen (bis zu 1500 im Liter) hat Welz bei Nebel gefunden, bei einer Lufttemperatur von 10–15°. In bewohnten Gegenden, im Innern der Städte ist er größer als auf dem Lande, mit der Erhebung über den Erdboden nimmt er ab; die völlige Keimfreiheit wird aber erst in Höhen von 1700 m im Winter, und im Sommer, wenn die aufsteigenden Luftströme die Bakterien in größere Höhe befördern, bei 3000 m erreicht.

Die Quelle der Luftkeime ist hauptsächlich in den oberen sehr bakterienreichen Bodenschichten zu suchen. Ferner sind verwesende Pflanzen und andere in Zersetzung befindliche Stoffe, besonders der Kot von Tieren — in den Städten der Pferdekot —; dann auch die Epidermisschuppen, bakterienhaltige Fasern von Kleidern usw. beteiligt.

Je nach der verschiedenen Beteiligung dieser Quellen ist die Art der Luftkeime verschieden. Die Anzahl der in der Luft gefundenen Arten ist sehr groß: Flemming beschreibt 93 Arten, und zwar 26 Kokken, 3 Sarzinen, 37 Stäbchen, 7 Hefen und 20 Schimmelpilze. Fast immer überwiegen an Zahl die Kokken; besonders häufig ist *Micrococcus candidans* — daneben sind vielfach farbstoffbildende

Kokken, außerdem Sarzinen, gelbe und orangefarbene, vorhanden. Auch Hefen kommen sehr häufig vor, ebenso verschiedene Streptothrix-Arten. Von Stäbchen sind es vor allem die sporenbildenden Bodenbakterien, die immer zu finden sind: *Bacillus mycoides* und *subtilis* und Kartoffelbazillen in ihren zahlreichen Abarten, auch *Bacillus fluorescens* kommt häufig vor. Vielfach findet sich auch *Bacterium coli* und *Bacillus lactis aerogenes*, besonders in der Nähe menschlicher Wohnungen, auch *Proteus*-Arten kommen, wenn auch seltener, vor.

Literatur.

- Neißer, Max, Über Luftstaubinfektion. Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXVII, S. 175.
 Flügge, C., Die Verbreitung der Phthise durch staubförmiges Sputum und durch beim Husten verspritzte Tröpfchen. Ibid., Bd. XXX, S. 107.
 Ders., Über Luftinfektion. Ibid., Bd. XXV, S. 179.
 Ullmann, E., Die Fundorte der Staphylokokken. Ibid., Bd. IV, S. 55.
 Welz, F., Bakteriologische Untersuchung der Luft in Freiburg. Ibid., Bd. XI, S. 121.
 Concornotti, E., Über die Häufigkeit der pathogenen Mikroorganismen in der Luft. Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXVI, S. 492.
 Flemming, J., Über die Arten und die Verbreitung der lebensfähigen Mikroorganismen in der Atmosphäre. Zeitschr. f. Hyg., Bd. LVIII, S. 345.

Bakterien im Wasser.

Die im Wasser vorkommenden Bakterien lassen sich vom medizinischen Standpunkte zweckmäßig in drei, allerdings nicht scharf zu trennende Gruppen einteilen. Die erste Gruppe bilden die eigentlichen Wasserbakterien: Organismen, die dauernd im Wasser zu leben vermögen, ihren Standort im Wasser haben. Zur zweiten Gruppe gehören viele Saprophyten, deren eigentlicher Standort außerhalb des Wassers ist, die aber häufig ins Wasser gelangen und dort mehr oder weniger lange Zeit am Leben bleiben, unter günstigen Umständen sich auch vermehren, aber nicht dauernd halten können. Die dritte Gruppe bilden die pathogenen Bakterien.

Um die Bedeutung dieser drei Gruppen für die medizinische Bakteriologie beurteilen zu können, müssen wir uns daran erinnern, daß unser Interesse an der Bakterienflora des Wassers fast ausschließlich auf der Tatsache begründet ist, daß das Wasser der Träger pathogener Keime werden kann. Alle bakteriologischen Wasseruntersuchungen, die der Mediziner anstellt, haben mit verschwindenden Ausnahmen den Zweck, die geschehene oder viel häufiger noch die mögliche Verunreinigung des Wassers mit Krankheitserregern festzustellen. Die Frage der Wasserbakterien soll deshalb hier vorwiegend von diesem Gesichtspunkte aus behandelt werden.

I. Die im Wasser vorkommenden pathogenen Bakterien und die durch das Wasser verursachten Infektionskrankheiten.

Am häufigsten, ja fast ausschließlich, werden naturgemäß diejenigen Infektionskrankheiten durch Wasser übertragen, deren Eingangspforte der Verdauungskanal ist. Bei ihnen ist die Wahrscheinlichkeit, daß die zur Infektion genügende Bakterienmenge an die geeignete Stelle gelange, am größten, und es ist außerdem die Möglichkeit, daß die mit den Fäzes ausgeschiedenen Erreger in reichlicher Anzahl ins Wasser hineinkommen, bei ihnen am ersten gegeben.

Von den einheimischen Krankheiten steht der Typhus oben an: Nach einer Zusammenstellung von Schüder sollen von 650 be-

obachteten Epidemien 70,8 % durch Wasser verursacht worden sein*). Auch für die Übertragung von Cholera durch Wasser haben wir eine Anzahl sicher bewiesener Beispiele, wenn auch ihre Zahl begreiflicher Weise bei weitem geringer ist, als beim Typhus. In allgemeiner Erinnerung ist noch die schwere, durch unfiltriertes Elbwasser verursachte Epidemie, von der Hamburg im Jahre 1892 heimgesucht wurde. Bei dieser Epidemie kamen 18000 Erkrankungen vor, davon fast 11000 innerhalb eines Zeitraumes von 14 Tagen: ein Schulbeispiel für den explosionsartigen Ausbruch einer Wasserepidemie. Sehr viel seltener ist die Übertragung der Ruhr, daß sie aber vorkommen kann, ist ebenfalls durch einige gut beobachtete Fälle erwiesen. Auch von der Weilschen Krankheit ist die Übertragung durch Wasser behauptet worden, und hatte auch eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich, solange man mit Jäger eine Proteus-Art als Erreger ansehen konnte. Seit wir aber den wirklichen Erreger in der von Uhlenhuth und Reiter beschriebenen Spirochäte kennen, wird man kaum noch die Verbreitung durch das Wasser selbst für wahrscheinlich halten.

Sehr umstritten ist die Frage, ob Darmkatarrhe, besonders bei Kindern, durch Wasserinfektion hervorgerufen werden können. Von Meinert ist der auffallende Parallelismus zwischen der Keimzahl des Dresdener Leitungswassers und der Frequenz der Darmkrankheiten in diesem Sinne gedeutet worden. Ähnliche Beobachtungen sind von Reineke in Hamburg gemacht und in gleicher Weise ausgelegt worden. Auch Kruse nimmt an, daß tatsächlich ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den beiden Erscheinungen bestehe, Gärtner dagegen bezweifelt, daß der Keimgehalt des Wassers an den Erkrankungen beteiligt sei. Geklärt ist die Frage noch nicht; jedenfalls können wir über die Natur des Erregers nicht einmal eine Vermutung äußern.

Daß andere bakterielle Krankheiten durch Wasser übertragen werden, gehört, wenn es überhaupt vorkommt, zu den größten Seltenheiten. Tuberkelbazillen können gelegentlich auch in reichlicher Menge ins Wasser gelangen, eine Infektion auf diesem Wege ist aber schwerlich möglich. Milzbrand, dessen Erreger durch die Abwässer von Gerbereien nicht selten ins Wasser gelangen, kann dadurch auf Tiere übertragen werden, eine Infektion bei Menschen ist aber nicht erwiesen.

Zu den im Wasser vorkommenden pathogenen Bakterien müssen auch die Erreger der Seuchen der im Wasser selbst lebenden Tiere (Fische, Frösche, Krebse) gerechnet werden.

Um die Bedeutung des Wassers für die Übertragung pathogener Keime richtig zu würdigen, müssen wir von der Tatsache ausgehen, daß sämtliche bekannten menschenpathogenen Keime wasserfremde Organismen sind. Sie können gelegentlich ins Wasser hineinkommen, sie können sich eine Zeit lang darin halten, sie können sich aber, wenn überhaupt, nur höchst selten und nur unter ganz besonders günstigen Umständen im Wasser vermehren, und können niemals dauernd im Wasser leben. Das Hineingelangen solcher Keime in Wasserversorgungsanlagen hat

*) Diese Zahl, die nach neueren Erfahrungen wohl reichlich hoch gegriffen ist, darf selbstverständlich nicht so gedeutet werden, daß nun auch ein ähnlich großer Prozentsatz der Typhusfälle durch Wasserinfektion verursacht werde. Der größte Teil der Typhuserkrankungen, besonders der zerstreut auftretenden, beruht zweifellos auf Kontaktübertragungen — auch an ausgesprochene Wasserepidemien pflegt sich eine größere Zahl von Kontaktfällen anzuschließen.

den Charakter eines Unglücksfalles, den zu verhüten Aufgabe der Hygiene ist.

Natürlich ist die Frage, wie lange die einzelnen pathogenen Organismen im Wasser sich lebend erhalten können, für die Frage der Übertragung der Infektionskrankheiten von größter Bedeutung und ist deshalb Gegenstand sehr zahlreicher Untersuchungen gewesen. Das wichtigste Ergebnis dieser Untersuchungen ist, daß die Lebensdauer der pathogenen Keime im Wasser ganz außerordentlich nach den Versuchsbedingungen variiert, und das deshalb keineswegs aus allen im Experiment gewonnenen Resultaten bindende Schlüsse auf die praktischen Verhältnisse gezogen werden können. Unter natürlichen Bedingungen sind die Bakterien allerhand Schädigungen ausgesetzt, die im Laboratoriumsperiment wegfallen, oder doch mit wesentlich geringerer Intensität wirken. Dahin gehören der Einfluß des Lichtes, die Konkurrenz der Saprophyten und die Freßtätigkeit der Protozoen. Experimente, bei denen durch vorherige Sterilisierung des Wassers die beiden letzten Schädigungen ganz ausgeschaltet wurden, sind deshalb für die Beurteilung der natürlichen Verhältnisse von vornherein unbrauchbar. Andererseits können aber auch die Bedingungen in der Natur günstiger sein — den Bakterien können durch Anhaften an suspendierten Stoffen („Nährzentren“) bessere Existenzbedingungen geboten werden oder sie können im Schlamm, am Boden von Brunnen, Flüssen oder Teichen einen Zufluchtsort finden. Von großer Bedeutung ist auch im Laboratoriumsperiment die Menge der Einsaat. Je reichlicher sie ist, desto länger pflegt im allgemeinen die Lebensdauer gefunden zu werden.

Auch die chemische Zusammensetzung des Wassers ist von Einfluß. In destilliertem Wasser sterben die Bakterien rasch ab, viel länger halten sie sich, wenn das Wasser gelöste Stoffe enthält, die als Nährmaterial dienen können. Von großer Bedeutung ist auch die Temperatur; am günstigsten scheinen mittlere Temperaturen von etwa 20° zu sein. Als Anhaltspunkt für die in Frage kommenden Zeiten mögen folgende Zahlen genannt sein: Typhusbazillen sterben in destilliertem Wasser in 1—2 Tagen ab, in gewöhnlichem Wasser halten sie sich einige Wochen. In sterilisiertem Wasser wurde eine Lebensdauer von mehreren Monaten, in einem Aquarium von 2 Monaten, im Schlamm desselben von 3 Monaten beobachtet. In fließendem Wasser wird die Haltbarkeit auf 5—10 Tage, im Schlamm von Brunnen auf 6 Wochen angegeben. Etwas geringer ist die Lebensdauer von Choleravibrionen.

Der Nachweis pathogener Keime im Wasser ist verhältnismäßig selten gelungen und zwar häufig auch dann nicht, wenn nach den epidemiologischen Beobachtungen die ursächliche Bedeutung des Wassers so gut wie erwiesen war. Das gilt besonders für den Nachweis der Typhusbazillen, bei denen die Verhältnisse ganz besonders ungünstig liegen. Die lange Inkubationszeit hat zur Folge, daß die Bazillen häufig schon wieder aus der Versorgungsanlage verschwunden sind, wenn der Verdacht auf sie fällt. Zudem ist der kulturelle Nachweis des Typhusbazillus, da wir kein eigentliches Anreicherungsverfahren besitzen, schwierig und unsicher. Auch die neueren methodischen Verfeinerungen — Verbesserung der Nährböden, Konzentration der Keime aus einer großen Wassermenge durch Filtration oder Ausfällen haben keine wesentliche Änderung gebracht.

Etwas günstiger liegen die Verhältnisse bei der Cholera, da hier die Inkubationszeit kurz und ein sicheres Anreicherungsverfahren vorhanden ist, aber auch hier ist der Nachweis der Bazillen keineswegs in allen Fällen geglückt.

Die Untersuchung des Wassers auf Krankheitserreger hat deshalb bei dem gegenwärtigen Stand der Methodik keine große praktische Bedeutung. Sie kann, wenn sie positiv ausfällt, einen erwünschten, absolut sicheren Beweis für die ursächliche Beteiligung des Wassers liefern und sollte aus diesem Grunde angestellt werden; der negative Ausfall darf aber auf keinen Fall als Gegenbeweis gegen die ursächliche Bedeutung der Versorgungsanlage angesehen werden, wenn die epidemiologischen Tatsachen für einen solchen Zusammenhang sprechen. Es würde geradezu ein hygienischer Kunstfehler sein, wenn man in solchen Fällen, statt ungesäumt Maßregeln zu treffen, die Zeit mit dem Suchen nach Krankheitserregern verlieren wollte.

Aber auch, wenn es gelänge, das Untersuchungsverfahren so zu verbessern, daß der Nachweis vorhandener Krankheitserreger in jedem Falle erbracht werden könnte, so würde damit zwar für die epidemiologische Forschung ein wichtiges Hilfsmittel geschaffen, für die praktische Wasserbeurteilung aber so gut wie nichts gewonnen sein. Denn es würde dann im günstigsten Falle nur die geschehene Infektion oder das augenblickliche Freisein von Krankheitserregern bewiesen werden, die Frage aber, die bei der Wasserbeurteilung fast ausschließlich in Betracht kommt, die Frage, ob die Möglichkeit der Verunreinigung mit pathogenen Keimen bestehe, würde dadurch nicht beantwortet werden können.

II. Die Bedeutung der im Wasser vorkommenden nichtpathogenen Bakterien.

Es ist schon zu Beginn der bakteriologischen Zeit von verschiedenen Seiten, auch von Koch selbst, die Hoffnung ausgesprochen worden, daß sich aus der Untersuchung der nicht pathogenen Keime Aufschlüsse über die Verunreinigung des Wassers durch oberflächliche Zuflüsse gewinnen lassen würden. Zunächst wurde verursacht, die Keimzahl als Kriterium zu benutzen. Man ging dabei von der an sich richtigen Überlegung aus, daß Zuflüsse aus den oberen, stark keimhaltigen Bodenschichten, sich durch ein Ansteigen des Keimgehaltes im Wasser bemerkbar machen müßten, und daß also, da unter günstigen Umständen durch solche Zuflüsse auch pathogene Keime ins Wasser gelangen könnten, eine Steigerung des Keimgehaltes das Wasser infektiös verdächtig erscheinen lasse.

Auf diesem Gedankengange beruht das Interesse des Mediziners an der nichtpathogenen Bakterienflora des Wassers.

Um festzustellen, ob eine Steigerung des Keimgehaltes stattgefunden habe, muß der normale Bakteriengehalt einer unter gleichen Umständen befindlichen Wasserversorgungsanlage bekannt sein. Aus dieser Überlegung heraus hat das Kaiserliche Gesundheitsamt im Jahre 1883 den Versuch gemacht, durch eine Sammelforschung den normalen Bakteriengehalt einwandfreier Brunnen festzustellen, ein Vorgehen, das zu keinem brauchbaren Resultat geführt hat, und nach unseren heutigen Kenntnissen auch kaum führen konnte.

Wie wir aus den grundlegenden Untersuchungen von C. Fraenkel wissen, enthält das normale Grundwasser überhaupt keine Bakterien. Es wird durch die filtrierende und adsorbierende Kraft des Bodens auf seinem Wege vollständig von Keimen befreit. Wenn trotzdem das Wasser auch aus guten Versorgungsanlagen in der Praxis nur selten keimfrei erhalten wird, so liegt das daran, daß sich bei der Herstellung der Versorgungsanlage das Hineinkommen von Bakterien nicht vermeiden läßt, und daß ein Teil der hineingelangten Bakterien sich mehr oder weniger lange, zum Teil auch dauernd, im Wasser halten kann.

Wie viel von ihnen sich im gegebenen Falle im Wasser finden, hängt ab einmal von der Intensität ihrer Vermehrung, die ihrerseits wieder durch die Art der Bakterien, durch die Beschaffenheit des Wassers, seine chemische Zusammensetzung, seine Temperatur, bestimmt wird, und zweitens von der Schnelligkeit, mit der das angesammelte bakterienhaltige Wasser durch reines Grundwasser ersetzt wird.

In der Praxis wird also ein Brunnen oder ein Wasserbehälter mit größerem Wasservorrat, auch wenn er nicht mit der Erdoberfläche kommuniziert, nur selten ein vollkommen bakterienfreies Wasser liefern, und die Anzahl der gefundenen Bakterien wird von einer Reihe zufälliger Momente, unter sonst gleichen Umständen von der Intensität der Benutzung abhängen.

Merkwürdigerweise pflegt auch in wenig oder gar nicht benutzten Brunnen die Vermehrung der Bakterien keineswegs in schrankenloser Weise vor sich zu gehen, sondern verhältnismäßig früh, etwa bei einigen 1000 Keimen, einen konstanten Wert zu erreichen. Worauf das beruht, ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Daß es nicht Mangel an Nährstoffen und auch nicht die Temperaturverhältnisse sind, die im Brunnen die Vermehrung verhindern, geht daraus hervor, daß eine dem Brunnen entnommene Wasserprobe, bei derselben Temperatur gehalten, eine sehr starke Vermehrung zeigt. Auch die Sedimentierung spielt nicht die ausschlaggebende Rolle, die ihr zugeschrieben wurde. Wahrscheinlich ist der Mangel an Sauerstoff das Hauptmoment, das die Vermehrung beschränkt.

Für die Beurteilung der Verunreinigung kann deshalb allein die Zahl der vorhandenen Bakterien nicht ausschlaggebend sein. Dagegen wäre es von der größten Bedeutung, wenn man entscheiden könnte, ob und wie weit die im Wasser vorgefundenen Bakterien von außen herein gekommen und oder im Wasser selbst durch Vermehrung der von Anfang an im Wasser vorhandenen Keime entstanden sind. Bis zu einem gewissen Grade kann hierüber die Zahl der vorgefundenen Bakterienarten Aufschluß geben, auf deren Bedeutung zuerst von Migula hingewiesen worden ist. Nicht in dem Sinne natürlich, als ob nun eine bestimmte Menge von Bakterienarten nicht überschritten werden dürfte, um die Versorgungsanlage verdächtig zu machen; als ob sich etwa eine Grenzzahl für die in verdächtigen Brunnen noch zulässige Artenzahl aufstellen ließe, aber doch so, daß der erfahrene Beobachter — allerdings auch nur dieser — unter Umständen aus der Zahl der vorhandenen Arten wertvolle Schlüsse ziehen kann. Beispielsweise kann ein wenig benutzter, vor Verunreinigung geschützter Brunnen ein recht keimreiches Wasser liefern: die Keime, die im Brunnen selbst sich entwickelt haben, gehören aber wenigen Arten an; während ein anderer, stark beanspruchter Brunnen, der verunreinigte Zuflüsse von der Erdoberfläche erhält, ein wegen der beschränkten Vermehrung keimärmeres, aber an Arten reiches Wasser liefert.

Immerhin gehören die Fälle, bei denen aus der Zahl der Bakterienarten bindende Schlüsse gezogen werden können, auch für den Geübten zu den seltenen Ausnahmen. Eine allgemeine Beurteilung auf dieser Grundlage, wie sie sich Migula dachte, ist leider unmöglich.

Weit besser als die Zahl der vorhandenen Bakterienarten, kann die Bestimmung der Bakterienarten selbst zur Beurteilung verwertet werden. Es ist klar, daß den eigentlichen Wasserbakterien eine ganz andere Bedeutung zukommen muß, wie den gewöhnlich nicht im Wasser vorhandenen, nur gelegentlich hineingelagerten Saprophyten. Wenn also wirklich eine scharfe Abgrenzung dieser beiden Gruppen möglich wäre, so würde damit die Frage, ob ein im Wasser gefundener Keimgehalt als Beweis für oberflächliche Verunreinigung angesehen werden darf, leicht zu entscheiden sein.

In Wirklichkeit existiert eine solche scharfe Grenze nicht. Die eigentlichen Wasserbakterien sind zum Teil auch im Boden vorhanden, und können mit oberflächlichen Zuflüssen immer von neuem in das Grundwasser gespült werden; andererseits kann ein Teil der wasserfremden Saprophyten unter günstigen Bedingungen solange im Wasser sich halten, daß ihr Vorhandensein jedenfalls nicht mehr als Beweis für eine frische Verunreinigung angesehen werden kann. Außerdem ist bei vielen der im Wasser gefundenen Bakterien die Lebensweise nicht so eingehend erforscht, daß man mit Sicherheit entscheiden könnte, ob sie dauernd im Wasser zu leben vermögen und damit zu den eigentlichen Wasserbakterien zu rechnen sind. Von größter Bedeutung ist dabei auch die Zusammensetzung des Wassers; je nährstoffreicher es ist, desto anspruchsvolleren Arten kann es als dauernder Aufenthaltsort dienen, so daß sich auch hiernach die Grenze zwischen der ersten und zweiten Gruppe verschiebt.

III. Die eigentlichen Wasserbakterien.

Eine allgemein anerkannte Systematik der Wasserbakterien ist nicht vorhanden. Von einer Reihe von Autoren ist die Flora bestimmter Wässer ausführlich beschrieben, von anderen sind die vorliegenden Beobachtungen zusammengestellt und in Tabellenform geordnet worden. Da aber die älteren Mitteilungen sich fast nur auf morphologische Merkmale der Bakterien selbst und auf ihr Wachstum gründen, charakteristische biologische Eigenschaften aber nur sehr spärlich mitgeteilt werden, so ist es kaum möglich zu entscheiden, wie weit die beschriebenen Organismen den eigentlichen Wasserbakterien angehören, und ebensowenig ist es immer möglich, auf Grund der vorliegenden Beschreibungen die eigenen Beobachtungen sicher einzureihen. Zweifellos sind auch von verschiedenen Autoren dieselben Bakterienarten unter verschiedenen Namen beschrieben worden, während es andererseits sehr zweifelhaft ist, ob die mit demselben Namen belegten Mikroorganismen auch wirklich immer identisch gewesen sind.

Ein charakteristisches Merkmal der meisten Wasserbakterien sind die geringen Ansprüche, die sie in qualitativer und quantitativer Beziehung an die Nährstoffe, insbesondere an die Stickstoffverbindungen, stellen. Für einen Teil von ihnen ist der Nährstoffreichtum unserer gebräuchlichen Nährböden nicht nur unnötig, sondern sogar schädlich. Man muß deshalb, wenn man sie in möglichst großer Anzahl und Vollständigkeit zur Entwicklung bringen will, besondere

Nährsubstrate (Gelatine ohne Fleischextrakt, Agar mit Nährstoff Heyden statt mit Pepton und Fleischbrühe) anwenden.

Für die hygienische Wasserbeurteilung ist übrigens die Anwendung dieser Spezialnährböden in den meisten Fällen vollständig überflüssig, da es hier nach den früheren Darlegungen nicht auf den Nachweis der eigentlichen Wasserbakterien, sondern auf die vorübergehend angesiedelten wasserfremden Saprophyten ankommt, und da diese auf der gewöhnlichen Fleischwasserpeptongelatine gut gedeihen. Es ist ein zweifelloses Verdienst von Hesse, zuerst nachgewiesen zu haben, daß die gewöhnliche Gelatine viele Wasserbakterien nicht zur Entwicklung kommen läßt, und gleichzeitig einen Nährboden gefunden zu haben, der sich zum Studium dieser letzteren vorzüglich eignet. Aber es ist ebenso zweifellos unrichtig, wenn er die Verwendung dieses Nährbodens allgemein für die hygienische Wasseruntersuchung fordert. Im Gegenteil: je mehr es gelingt, die eigentlichen Wasserbakterien zugunsten der wasserfremden Saprophyten zurückzudrängen, desto besser wird im allgemeinen der Nährboden für die hygienische Beurteilung zu verwenden sein.

Ein weiteres Merkmal der meisten Wasserbakterien ist, daß sie ausgesprochen psychrophile Organismen sind. Das Optimum liegt bei den meisten Arten in der Nähe von 20°, bei einigen noch erheblich tiefer, das Maximum bei vielen unter 37°: sie sind also bei Bruttemperatur nicht zu züchten. Auch hierin wird man, wie bei den geringen Ansprüchen an die Ernährung, eine Anpassung an die besonderen Bedingungen ihres Standortes sehen dürfen.

Häufig ist die Bildung von Farbstoffen; rote, gelbe, orangefarbene werden von verschiedenen Kugel- und Stäbchenformen, blaue und fluoreszierende ausschließlich von Bazillen gebildet. Unter den Vibrationen ist der in der Elbe gefundene lichtentwickelnde *Vibrio elbensis* bemerkenswert.

IV. Die vorübergehend im Wasser lebenden Saprophyten.

Die Zahl der gelegentlich im Wasser gefundenen Bakterienarten ist sehr groß. Reiß hat im Main bei Würzburg 73 Arten gefunden, Lustig beschreibt als im Wasser vorkommend 181, Zimmermann in der Chemnitzer Wasserleitung 40 und Horowitz in der Newabucht 185 Arten.

Wenn bei diesen Zahlen auch die pathogenen und die eigentlichen Wasserbakterien mit gezählt sind, so gehören doch weitaus die meisten der gefundenen Arten der zweiten Gruppe an.

Die Herkunftsstätte dieser Bakterien ist zum großen Teil in den oberen Schichten des Erdbodens und zwar vorwiegend des gedüngten Erdbodens zu suchen. Hier ist eine so reichliche Bakterienflora vorhanden, daß, wenn einigermaßen ergiebige Zuflüsse aus ihr ins Wasser gelangen, sie das bakteriologische Bild stark verändern müssen. Allerdings können als Indikatoren für solche oberflächlichen Zuflüsse nur Bakterienarten benutzt werden, die erstens sicher im Wasser nicht dauernd leben können, und zweitens so ausgeprägte Merkmale besitzen, daß eine Identifizierung ohne Schwierigkeit und ohne Gefahr der Verwechslung möglich ist. Als solche Arten können in Betracht kommen: *Bacillus subtilis*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus mesentericus* — ferner die verschiedenen Proteusarten und besonders das *Bacterium coli*.

Um die Bedeutung des letzteren ist ein langer Streit geführt worden, der auch jetzt noch nicht ganz zur Ruhe gekommen ist. Die Frage ist unnötig erschwert worden durch zwei extreme Behauptungen:

die eine behauptet, daß das *Bacterium coli* überall verbreitet sei und auch in einwandfreien Wässern vorkomme, und daß es deshalb als Indikator überhaupt keinen Wert habe, während die andere es absolut zum Indikator für Fäkalverunreinigung stempeln will. Das Richtige liegt in der Mitte — das *Bacterium coli*, wenigstens das typische Darmkoli, das Traubenzucker und Milchzucker unter starker Säurebildung und Gasbildung zersetzt, Neutralrot reduziert und auf Endoagar mit deutlichem Fuchsinglanz wächst, dieses Koli ist ein wasserfremder Organismus. Wenn es im Wasser gefunden wird, so beweist das unbedingt, daß oberflächliche, nicht genügend filtrierte Zuflüsse hineingelangt sind. Die Behauptung, daß das *Bacterium coli* ein ubiquitärer Organismus sei, und deshalb in jedem, auch sicher nicht verunreinigten Wasser vorkomme, läßt sich nicht aufrecht erhalten, wenn man den Kolibegriff so faßt, wie wir es getan haben. Andererseits muß zugegeben werden, daß das *Bacterium coli*, wenn auch nicht ubiquitär, so doch an der Erdoberfläche sehr weit verbreitet ist. Es kann sich offenbar sehr lange im Erdboden halten, wahrscheinlich unter günstigen Umständen auch vermehren, und von seinem Ursprungsort auf weite Strecken verschleppt werden. Der Befund im Wasser beweist deshalb wohl die Verunreinigung durch oberflächliche, nicht filtrierte Beimengungen, er beweist aber nicht ohne weiteres die direkte Verunreinigung mit Fäkalien. Ebenso kann man aus dem Kolibefund allein nicht schließen, ob die Verunreinigung erst vor kurzer Zeit geschehen sei, da sich das Koli sehr lange, wenigstens mehrere Monate, im Wasser lebend erhalten kann. Wohl aber lassen sich, wenn man quantitativ vorgeht, aus der Anzahl der gefundenen Koli sowohl über die Art wie über den Zeitpunkt der Verunreinigung wichtige Schlüsse ziehen. Je mehr Koli man findet, desto näher, zeitlich und räumlich, wird sich die Ursprungsstelle des Koli befinden (Quantz).

Zum quantitativen Nachweis des Koli eignet sich am besten das Verdunstungsverfahren (Marmann, Quantz), bei dem etwa 10 ccm des Wassers auf Endo- oder Drigalskiplatten ausgebreitet und in einem ventilierten Trockenschrank rasch zur Verdunstung gebracht werden. Die Bestimmung des sogenannten Kolititers durch verschieden starke Beimpfung von Nährlösungen ist launisch und unzuverlässig. Daran hat auch nicht die mathematische Verfeinerung der Berechnung, wie sie in letzter Zeit mit Hilfe der Wahrscheinlichkeitsrechnung versucht worden ist, etwas ändern können.

Von anderen Fäkalbakterien sind noch als Indikatoren für Fäkalverunreinigungen u. a. vorgeschlagen der *Bacillus enteritidis sporogenes* (Klein), der *Bacillus cloacae* (Jordan) und der *Bacillus lucidus* (Lembcke) und die Streptokokken. Auch diese Bakterien werden in verunreinigtem Wasser nicht selten gefunden, ihre Benutzung als Indikator hat sich aber nicht einbürgern können. Ihr Nachweis und ihre Identifizierung sind erheblich schwieriger und ihr Vorkommen im Darminhalt auch wohl nicht so unbedingt sicher, wie das der Kolibakterien.

V. Die Bakterienflora der natürlichen Wasservorräte.

Die Beteiligung der geschilderten drei Bakteriengruppen an der Zusammensetzung der Wasserflora ist sehr verschieden, je nach der Art der Wasseransammlungen. Daß in Grundwasservorräten, die

nur vorübergehend mit der Erdoberfläche in Berührung getreten sind, vorwiegend die eigentlichen Wasserbakterien vorkommen, ist schon früher erläutert worden. Wir müssen annehmen, daß sie neben den Vertretern der zweiten Gruppe von der Oberfläche her hineingelangt sind und, während die letzteren wieder abgestorben sind, dauernd im Wasser sich gehalten haben. Selbstverständlich gilt das nur für normales, durch genügend feinkörnigen Boden filtriertes Grundwasser. Bestehen größere Wege von der Oberfläche zur Tiefe, so führen diese natürlich auch Bakterien mit sich, und bewirken eine reichliche Beimischung von Vertretern der zweiten Gruppe.

Je ausgedehnter und häufiger die Berührung mit der Oberfläche ist, desto mehr muß natürlich die zweite Gruppe in den Vordergrund treten. Es werden also alle oberflächlichen Wasservorräte, fließende und stehende, in jedem Falle reichliche Mengen der zweiten Gruppe enthalten, insbesondere pflegt das *Bacterium coli* immer in solchen Wasservorräten vertreten zu sein. Auch die eigentlichen Wasserbakterien sind hier reichlich vorhanden: das tritt allerdings meistens nur bei Benutzung von Spezialnährböden in die Erscheinung, während auf der gewöhnlichen Fleischwasserpeptonelatine sie gegen die Bakterien der zweiten Gruppe zurücktreten.

Auch in den oberflächlichen Wasservorräten findet trotz reichlicher Nährstoffe und reichlichem Sauerstoffzutritt keine schrankenlose Vermehrung der Bakterien statt, sondern auch hier pflegt sich ein Gleichgewichtszustand zwischen Neubildung und Fortschaffung einzustellen. Dieser Gleichgewichtszustand ist bei den einzelnen Gewässern verschieden, je nach der Zusammensetzung des Wassers, nach der Strömungsgeschwindigkeit und nach Art der Zuflüsse, die sie erhalten. Er schwankt auch nach der Witterung, Regenmenge und Jahreszeit, aber diese Schwankungen vollziehen sich doch im allgemeinen langsam.

Wird durch plötzliche Beimengung sehr bakterienhaltiger Zuflüsse, z. B. durch Einmündung von Kanälen, das Gleichgewicht gestört, so pflegt es sich nach einiger Zeit wieder herzustellen: die zunächst sehr gesteigerte Keimzahl kehrt allmählich wieder zur Norm zurück. Solche Beobachtungen liegen an den meisten größeren und sehr vielen kleineren Flüssen und auch an vielen stehenden Gewässern vor.

Dieses Verschwinden der Bakterien bildet einen Teil der sogenannten Selbstreinigung der Gewässer. An ihrem Zustandekommen sind eine ganze Anzahl verschiedener Faktoren beteiligt, wobei der Grad der Beteiligung je nach den äußeren Bedingungen stark variiert. Für die Verminderung der Keimzahl kommen vorwiegend in Betracht: erstens die Verdünnung durch Zufluß keimärmeren Wassers, zweitens die abtötende Wirkung des Lichtes, drittens die Sedimentierung, viertens die Freßtätigkeit der Protozoen und fünftens die ungünstigen Bedingungen des neuen Nährbodens, da es sich meistens um Bakterien der zweiten Gruppe handelt, die nicht dauernd im Wasser sich zu halten vermögen. Ob, wie durch einige Beobachtungen wahrscheinlich gemacht wird, außerdem noch besondere bakterizide Stoffe im Wasser wirksam sind, ist noch nicht mit Sicherheit entschieden.

Pathogene Bakterien gelangen naturgemäß ins Grundwasser nur ganz selten und halten sich dann nicht lange. Dagegen ist beim Oberflächenwasser die Möglichkeit, daß patho-

gene Bakterien hineinkommen, immer vorhanden, wenn auch die Häufigkeit, mit der es wirklich geschieht, außerordentlich verschieden ist. Von den großen Strömen, welche die im bakteriologischen Sinne wenig oder gar nicht gereinigten Abwässer größerer Städte aufnehmen, ist zu vermuten, daß sie dauernd Typhuskeime enthalten, und von diesen Strömen existieren alle Übergänge bis zu dem unbewohnten Gebiet durchfließenden Waldbach, oder zum einsamen Hochgebirgssee, für die natürlich ein Hineingelangen von pathogenen Keimen äußerst unwahrscheinlich ist. Im allgemeinen muß aber mit dem Vorhandensein von solchen immer gerechnet werden; vor allen Dingen darf man sich nicht darauf verlassen, daß die Selbstreinigung die Krankheitserreger sicher beseitige. Eine Verwendung von Oberflächenwasser zur Wasserversorgung in ungereinigtem Zustande ist deshalb nur unter ganz besonders günstigen Verhältnissen, wie sie bei einigen Talsperren gegeben sind, zuzulassen.

Literatur.

- Gärtner, A., Die Hygiene des Wassers. Jena 1915.
 Schüder, Zur Ätiologie des Typhus. Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXXVIII, S. 343.
 Kruse, W., Beiträge zur Hygiene des Wassers. Ibid., Bd. LIX, S. 39.
 Ders., Über Verunreinigung und Selbstreinigung der Flüsse. Zentralbl. f. allg. Gesundheitspflege 1899, S. 1.
 Reiß, A., Studien über die Bakterienflora des Mains bei Würzburg. Verhandl. der Physikal. Gesellschaft Würzburg, Bd. XLI, S. 7.
 Lustig, A., Diagnostik der Bakterien des Wassers. Jena 1893.
 Zimmermann, Die Bakterien unserer Trink- und Nutzwässer. Chemnitz 1890.
 Adametz, L., Die Bakterien der Trink- und Nutzwässer. Mitt. der Österr. Versuchsstation für Brauerei u. Mälzerei in Wien, H. 1.
 Tils, J., Bakteriologische Untersuchung des Freiburger Leitungswassers. Zeitschr. f. Hyg., Bd. IX, S. 282.
 Horowitz, L., Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen der Newabucht. Zentralbl. f. Bakt., II, Bd. XXXVIII, 1913, S. 524.
 Quantz, E., Die Bedeutung des *Bacterium coli* für die Wasserbeurteilung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. LXXVIII, S. 193.

Bakterien im Erdboden.

Der Boden beherbergt eine große Reihe der verschiedenartigsten Bakterien, die dort dauernd zu leben, teils auch nur mehr oder weniger lange sich zu halten vermögen, ohne daß eine nennenswerte Vermehrung eintritt. Als eigentliche Bodenbakterien pflegt man eine Anzahl von Bakterien zu bezeichnen, die regelmäßig, teilweise sogar ausschließlich, im Boden vorkommen und dort bestimmte wichtige chemische Leistungen vollziehen.

Die Quelle für die meisten im Boden vorkommenden Bakterien ist der Dünger. Infolgedessen findet sich auch in der gedüngten Ackererde die quantitativ und qualitativ reichste Bakterienflora. Am keimreichsten sind die oberen Schichten, nach der Tiefe zu nimmt der Bakteriengehalt rasch ab, um in der Tiefe von einigen Metern fast Null zu werden (C. Fraenkel). Einige Zahlen, die Fülles in der Umgebung von Freiburg gefunden hat, über den Keimgehalt seien hierunter mitgeteilt.

	Waldboden	Weinberg	Wiese	Ackerland	
Oberfläche	660 000	1 050 000	1 400 000	1 500 000	im cem
1 m Tiefe	128 000	46 000	134 000	330 000	

Hierbei sind nur die auf den gewöhnlichen Nährböden gedeihenden Bakterien berücksichtigt. Der wirkliche Keimgehalt ist zweifellos viel höher, da ein großer Teil der Bodenbakterien auf den gewöhnlichen Nährböden überhaupt nicht, ein anderer nur unter anaeroben Bedingungen wächst.

Als eigentliche Bodenbakterien im engsten Sinne können die nitrifizierenden Bakterien bezeichnet werden. Sie bewirken die Oxydation von Ammoniak zu Salpetersäure, eine Umwandlung, die früher als rein chemischer Prozeß angesehen wurde. Wie zuerst von Winogradsky nachgewiesen wurde, verläuft die Oxydation in zwei getrennten Stadien, die durch zwei verschiedene Bakterienarten hervorgerufen werden. Die eine oxydiert zunächst das Ammoniak zu salpetriger Säure, die andere die salpetrige Säure zu Salpetersäure. Beides sind keine einheitlichen Arten, sondern Gruppen von mehr oder weniger nahe verwandten Organismen. Besonders bei dem Nitritbildner finden sich je nach dem Fundort stärkere Abweichungen: außer den gewöhnlichen kleinen, elliptischen, mit einer endständigen Geißel versehenen Stäbchen kommen auch geißellose Kugelbakterien vor. Der Nitratbildner hat ebenfalls die Form kleiner kurzer Stäbchen, die von einer Kapsel umgeben sind. Geißeln sind bei ihm nicht beobachtet.

Die durch die Oxydation des Ammoniaks resp. der salpetrigen Säure gewonnene Energie wird von den Bakterien zur Assimilation des Kohlenstoffes aus Kohlensäure benutzt. Licht ist dazu im Gegensatz zu den höheren Pflanzen, die dieselbe Assimilationstätigkeit durch Vermittlung des Chlorophylls vollziehen, nicht erforderlich. Organische Kohlenstoffverbindungen sind für das Wachstum nicht nur unnötig, sondern sogar schädlich. Die Bakterien gedeihen deshalb auf den gewöhnlichen Agar- und Gelatinenährböden nicht; die Isolierung gelangt zuerst Winogradsky auf einem festen Nährboden, der als gelatinierende Substanz Kieselsäure enthielt. Eine Anreicherung des Nitritbildners erzielt man in folgender Lösung:

Brunnenwasser 1 l,
 Ammoniumsulfat 1 g,
 Kaliumphosphat 1 g,
 Magnesiumkarbonat im Überschuß.

Die Lösung wird mit etwa 1 g Erde, am besten aus 10 cm Tiefe, geimpft. Ebenso kann der Nitratbildner angereichert werden, wenn man nitrihaltige Nährlösungen benutzt. Winogradsky gibt folgende Zusammensetzung an:

Destill. Wasser 1 l,
 Natriumnitrit 1 g,
 Kaliumphosphat 0,5 g,
 Magnesiumsulfat 0,3 g,
 Natriumkarbonat (wasserfrei) 1 g,
 Natriumchlorid 0,5 g,
 Ferrosulfat 0,4 g.

Neben dem Nitrifikationsprozeß kommt im Boden auch regelmäßig der umgekehrte Vorgang, die Reduktion von Salpetersäure zu salpetriger Säure und weiter zu Stickoxyd, Ammoniak und freiem Stickstoff vor. Diese Denitrifikation ist aber nicht das Werk einiger weniger spezifischer Bakterienarten, sondern sie kann

von der Mehrzahl der im Boden vorkommenden Saprophyten ausgeübt werden. Ihre Bedeutung für die Landwirtschaft, die man in dem durch sie bewirkten Stickstoffverlust sehen wollte, ist aber wohl nicht so groß, wie früher angenommen wurde.

Von großer Bedeutung dagegen für den Stickstoffkreislauf und speziell für die Landwirtschaft, ist die Fähigkeit einiger Bakterienarten, den atmosphärischen Stickstoff zu assimilieren, und den Pflanzen zugänglich zu machen.

Das ist zuerst nachgewiesen bei den sogenannten Knöllchenbakterien der Leguminosen. An den Wurzeln der Leguminosen finden sich eigentümliche Knöllchen, die im Innern große Mengen von Bakterien beherbergen. Diese Bakterien neigen sehr zur Bildung von Involutionsformen, sie sind deshalb für nicht organisierte Eiweißbildungen gehalten und als „Bakteroiden“ bezeichnet worden. Ihre wahre Natur ist durch die Untersuchungen von Hellriegel und Willfahrt erwiesen, und diesen Forschern ist auch der sichere Nachweis gelungen, daß sie es sind, denen die Bildung der Knöllchen und die Assimilation des Stickstoffs durch die Pflanze zu verdanken ist. Weiter haben besonders Nobbe und Hiltner nachgewiesen, daß die Stickstoffbindung in den Wurzelknöllchen vor sich geht, und daß die Umwandlung in Bakteroiden die Vorbedingung für die Stickstoffausnutzung durch die Pflanze ist. Dabei ist es noch unentschieden, ob der von den Bakterien gebundene Stickstoff der Pflanze erst nach dem Absterben der Bakterien zugute kommt, ob also gewissermaßen die Pflanze auf den Bakterien schmarotzt, oder ob die Bakterien in lebendem Zustande die Nahrungsstoffe für die Pflanze liefern, so daß also eine richtige Symbiose stattfinden würde.

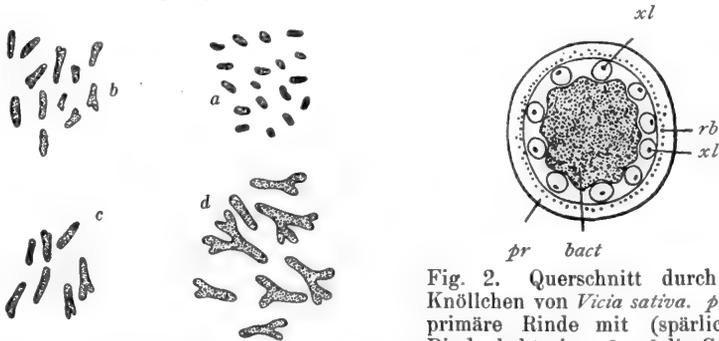


Fig. 1. Umwandlung der Knöllchenbakterien (a) in „Bakteroiden“ (b—d). Nach Beijerinck.

Fig. 1 zeigt nach Beijerinck die Umwandlung der Knöllchenbakterien a in „Bakteroiden“ (b—a) wieder.

Fig. 2 zeigt, nach Nobbe und Hiltner, einen schematisierten Durchschnitt durch ein Wurzelknöllchen.

Ebenso ist die Frage, ob bei den verschiedenen Pflanzen verschiedene Bakterienarten vorkommen, oder ob es sich nur um Anpassungsformen ein und derselben Art handelt, noch nicht sicher beantwortet. Es scheint aber, als ob mindestens zwei voneinander getrennte Arten existieren, von denen die eine bei Lupinen und Seradella, die andere bei allen übrigen Leguminosen sich findet. Klimmer und Krüger haben neuerdings auf serologischem Wege bei 18 verschiedenen Leguminosen 9 verschiedene Bakterienarten festgestellt.

Der Stickstoffgewinn, den die Pflanzen mit Hilfe dieser Bakterien erzielen, ist sehr erheblich und für die Landwirtschaft von größter praktischer Bedeutung. Es lag deshalb der Gedanke nahe, die Knöllchenbildung und die Stickstoffbindung durch Impfung mit Reinkulturen der Knöllchenbakterien zu fördern. Solche Kulturen sind eine Zeit lang unter dem Namen Nitragin im Handel gewesen, haben sich aber praktisch nicht bewährt. Auch die von Hiltner vorgeschlagene Verbesserung der Impfmethode hat, obgleich sie im Experiment sehr günstige Erfolge erzielte, dem Verfahren keine allgemeine Verbreitung verschaffen können.

Daß auch bei anderen Pflanzen, ohne die Vermittlung von Wurzelknöllchen, eine Ausnutzung des atmosphärischen Stickstoffs möglich sei, war durch die Erfahrung der Land- und Forstwirtschaft schon lange wahrscheinlich gemacht. Auch hier wurde durch Vergleich zwischen der Wirkung sterilisierten und nicht sterilisierten Bodens der Nachweis geliefert, daß lebende Wesen die Rolle des Vermittlers spielten (Berthelot). Es sind hauptsächlich zwei Bakterienarten, denen die Bindung im Boden zu verdanken ist, das von Winogradsky entdeckte *Clostridium Pasteurianum*, eine den Buttersäurebazillen nahe stehende und auch Buttersäure bildende, streng anaerobe Bakterienart, und das von Beijerinck gefundene und besonders von Alfred Koch und seinen Schülern näher untersuchte *Azotobakter chroococcum*, ein aerober, in auffällig großen Kugelformen wachsender Mikroorganismus. Von beiden Gattungen kommen je nach dem Fundort verschiedene Abarten vor.

Außer den beiden genannten Arten sind vielleicht noch andere im Erdboden vorkommende Saprophyten, z. B. *Bazillus asterosporus*, zur Bindung des atmosphärischen Sticksstoffes fähig. Quantitativ tritt aber ihre Leistung jedenfalls stark hinter der des *Clostridium* und des *Azotobakter* zurück. Die künstliche Impfung des Bodens mit solchen Bakterien, wie sie als Alinit eine Zeitlang in den Handel gebracht wurden, hat sich keinen Eingang verschaffen können.

Saprophyten des Bodens.

Neben diesen eben beschriebenen spezifischen Bodenbakterien kommen nun mehr oder weniger regelmäßig eine große Reihe von Saprophyten teils aerober, teils anaerober Natur im Boden vor. Sie sind sämtlich in mehr oder weniger starkem Maße am Abbau der organischen Substanzen des Bodens, insbesondere der Eiweißkörper und der Zellulose, vielleicht auch zum Teil an der Stickstoffbindung beteiligt. Die Zahl der Arten ist sehr groß — Fülles beschreibt ihrer 48 — hier können nur die wichtigsten und bekanntesten aufgeführt werden.

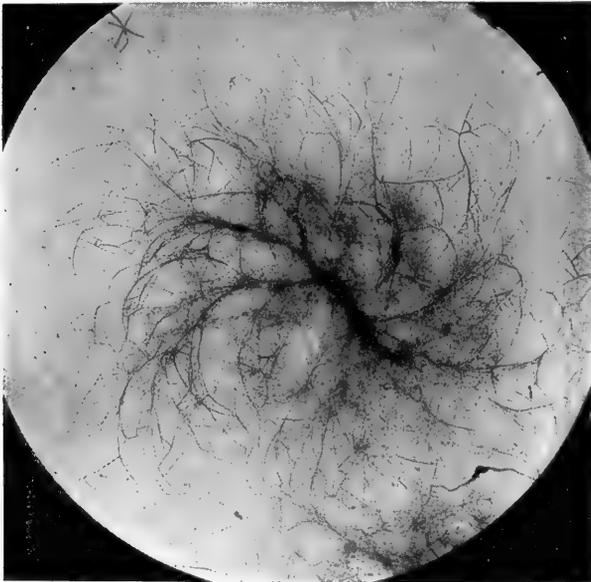


Fig. 3. *Bacillus mycoides*. 48stündige Gelatinekolonie.
Vergr.: 7fach.

Von Aeroben ist zu nennen *Bacillus mycoides*, ein großes, häufig Fäden bildendes, unbewegliches Stäbchen mit ziemlich scharf abgesetzten Ecken, das seinen Namen der Ähnlichkeit der Gelatinekolonien mit einem Schimmelmypzel verdankt. Er ist in verschiedenen Abarten immer zu finden. Ebenso der *Bacillus subtilis* (Heubazillus), der sich durch die Form seiner Kolonien, durch seine mehr abgerundeten Ecken und durch seine Beweglichkeit von dem vorigen unterscheidet; und ferner der *Bacillus mesentericus* (Kartoffelbazillus), dessen faltige Häute dem Bakteriologen als lästige Verunreinigung wohl bekannt sind. Von allen drei Gattungen

kommen zahlreiche Unterarten und Rassen vor; alle bilden Sporen, von denen sich die des *Bacillus mesentericus* durch besonders hohe Widerstandsfähigkeit auszeichnen.

Von nicht sporenbildenden Arten ist besonders häufig das *Bacterium fluorescens*, ferner weit verbreitet das *Bacterium coli* und die verschiedenen *Proteus*-arten. Immer vorhanden und wahrscheinlich an der Bildung des Humus vorwiegend beteiligt sind auch *Streptothrix*-arten. Die *Streptothrix odorifera* (Rullmann) bringt den charakteristischen Erdgeruch frisch umgegrabenen Erdbodens hervor.

Fig. 3 gibt eine Gelatinekolonie des *Bacillus mycoides* bei 7facher Vergrößerung wieder, Fig. 4 zeigt in 1000facher Vergrößerung den *Bac. mycoides*, Fig. 5 den *Bacillus subtilis*.

Von anaeroben Bakterien sind regelmäßig vorhanden Buttersäurebazillen. Auch hier handelt es sich nicht um einen einheitlichen Mikroorganismus, sondern um verschiedene, teils bewegliche, teils unbewegliche Arten. Gemeinsam ist ihnen außer dem anaeroben Wachstum die Fähigkeit, Kohlenhydrate unter Buttersäurebildung zu zerlegen, die Einlagerung von Granulose und die Fähigkeit zur Sporenbildung. Die Spore kann in der Mitte der Zelle oder mehr nach dem Ende zu liegen — häufig entsteht bei der Sporenbildung eine Auftreibung der Zelle, welche dann je nach der Lage der Spore zur Spindel- oder Eiförmigkeit führt.

Von anderen saprophytischen Anaeroben seien noch der *Bacillus putrificus* (Bienstock) und der *Bacillus enteritidis sporogenes* (Klein) erwähnt.

Pathogene Bakterien im Erdboden.

Für die medizinische Bakteriologie ist der Erdboden durch das ständige Vorkommen mehrerer

Krankheitserreger von Bedeutung. Der Tetanusbazillus ist in gedüngter Erde so gut wie immer anzutreffen, sehr viel seltener in jungfräulichem Boden, ebenso der Bazillus des malignen Ödems und die verschiedenen Erreger des Gasbrandes. Auch die tierpathogenen Erreger des Rauschbrandes, die mit den Buttersäurebazillen in naher verwandtschaftlicher Beziehung stehen, finden sich häufig. Alle diese Bakterien gelangen mit dem Dünger in den Boden hinein, ihr eigentlicher Standort ist der Darm des Menschen und besonders der Haustiere. Eine Vermehrung im Boden selbst ist unter günstigen Bedingungen wohl möglich, dürfte aber doch die Ausnahme sein. Näheres über sie findet sich in den betreffenden Kapiteln dieses Buches.

Andere Krankheitserreger finden sich im Boden nur selten und nur in räumlich eng begrenzter Verbreitung. An manchen Weideplätzen



Fig. 4. *Bacillus mycoides*. Reinkultur. Gefärbtes Präparat. Vergr.: 1000fach.

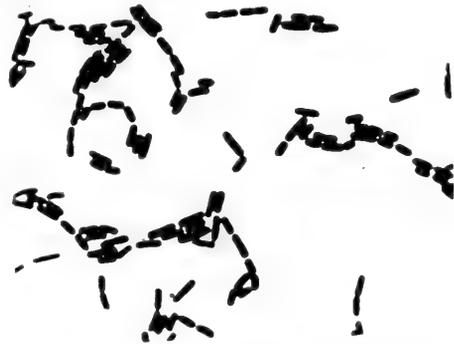


Fig. 5. *Bacillus subtilis*. Reinkultur. Gefärbtes Präparat. Vergr.: 1000fach.

ist der Milzbrandbazillus nicht auszurotten, weil er immer wieder von neuem mit dem Kot der infizierten Tiere in die Erdoberfläche gelangt. Zahlreiche Krankheitserreger gelangen auch mit beerdigten Leichen in den Boden hinein, so besonders die Erreger von Cholera, Typhus und Ruhr. Sie können hier Wochen und Monate lang am Leben bleiben — Lösener hat Typhusbazillen in der Nähe einer beerdigten Typhusleiche noch nach 95 Tagen lebend gefunden — eine Vermehrung ist aber auch bei diesen Bakterien kaum anzunehmen. Jedenfalls ist es ausgeschlossen, daß sie, wie Pettenkofer annahm, regelmäßig im Erdboden eine Reifungsstadium durchmachen müssen, ehe sie wieder infektionstüchtig werden. Auch eine Verseuchung des Grundwassers durch sie ist in gewachsenem feinporigem Boden nicht zu befürchten.

Literatur.

- Fraenkel, C., Untersuchungen über das Vorkommen von Mikroorganismen in verschiedenen Bodenschichten. Zeitschr. f. Hyg., Bd. II, S. 521.
 Fülles, P., Bakteriologische Untersuchung des Bodens in der Umgebung von Freiburg. Ibid., Bd. X, S. 225.
 Lafar, F., Handbuch der technischen Mykologie, Bd. IV.
 Löhnis, F., Handbuch der landwirtschaftlichen Bakteriologie. Berlin 1910.

Bakterien in der Milch.

Im Gegensatz zum Wasser, das auf die Dauer nur einzelnen Arten als Standort zu dienen vermag, bietet die Milch den meisten Bakterien ausgezeichnete Existenzbedingungen. Von einer besonderen Milchflora kann deshalb nur in dem Sinne die Rede sein, als bestimmte Bakterienarten fast regelmäßig in der Milch gefunden werden. Es sind das meistens solche, die zu den Zersetzungs Vorgängen in der Milch in ganz bestimmten Beziehungen stehen.

Die Herkunftsstätte dieser Bakterien ist hauptsächlich der Kot der Milchtiere, die Hände des Melkpersonal, die zum Auffangen der Milch benutzten Gefäße, die Luft des Stalles, die reichlich mit Staub aus dem Futter, besonders aus dem Heu, beladen ist. Auch im Euter, in den Ausführungsgängen, siedeln sich Bakterien an; deshalb pflegt die zuerst gemolkene Milch ziemlich keimreich zu sein. Die späteren Portionen sind aber, wenn durch gründliche Reinigung des Euters und der Hände des Melkers und durch Vermeidung von Staubentwicklung eine Infektion möglichst vermieden wird, keimfrei oder doch sehr keimarm.

Wird, wie es gewöhnlich geschieht, ohne besondere Vorsichtsmaßregeln gemolken, so ist der Keimgehalt schon gleich nach dem Melken ziemlich bedeutend, und steigt rasch zu sehr beträchtlicher Höhe an, wenn die Milch nicht kühl aufbewahrt wird. Die Marktmilch hat deshalb immer einen sehr hohen Keimgehalt. Hunderttausende bis Millionen im Kubikzentimeter.

I. Die Milchsäurebakterien.

Die wichtigste Zersetzung, der die Milch unterliegt, ist die Milchsäuregärung, d. h. die Zersetzung des Milchzuckers unter Bildung von Säure, — hauptsächlich von Milchsäure. — An ihr sind eine ganze Reihe von Bakterien beteiligt, die fast immer, wenn auch in wechselnder Menge, in der Milch zu finden sind. Man kann sie mit Kruse zweckmäßigerweise in drei Gruppen einteilen.

Die erste und wichtigste Gruppe bildet der *Streptococcus lacticus*, von dem eine ganze Reihe von Varietäten und Übergängen zum *Pneumokokkus* existiert.

Es sind grampositive, in der Form den Pneumokokken ähnliche, häufig in Ketten angeordnete Kokken (s. Fig. 6), die auf unseren gewöhnlichen Nährböden nur kümmerlich wachsen. In saurer Milch ist dieser Kokkus immer in reichlicher Menge zu finden, und an der Säuerung im wesentlichen Maße beteiligt. Er bildet außer aus Milchzucker auch aus den meisten anderen Zuckerarten reichlich Milchsäure, aber kein Gas. Die gebildete Milchsäure ist Rechtsmilchsäure. Der Organismus war schon 1896 von Leichmann, später von Günther und Thierfelder beschrieben, ist aber erst 1903 von Kruse richtig als Streptokokkus erkannt worden.

Ebenfalls immer vorhanden, wenn auch nicht in so reichlicher Menge, sind die Bazillen der zweiten Gruppe: der *Bacillus acidilactici* und seine Verwandten.

Es sind gramnegative, nicht sporenbildende Stäbchen, die dem *Bacterium coli* nahe stehen, sich aber hauptsächlich durch den Mangel an Beweglichkeit von ihm unterscheiden.

Fig. 7 zeigt sie in 1000facher Vergrößerung.

Fig. 8 gibt, ebenfalls in 1000facher Vergrößerung, ein Ausstrichpräparat von saurer Milch, das nach Gram gefärbt und ganz schwach mit Fuchsin gegengefärbt wurde. Es zeigt neben dem grampositiven — dunkel gefärbten — *Streptococcus lacticus* eine Anzahl gramnegativer, wohl meistens zur Gruppe des *Bac. acidilactici* gehöriger Bakterien.

Der von Escherich beschriebene *Bacillus lactis aerogenes* ist mit ihm identisch. Der Bazillus wurde schon im Jahre 1888 von Hueppe beschrieben, und hat lange Zeit als der hauptsächlichste, wenn nicht alleinige Erreger der Milchsäuregärung gegolten. Daß er dem *Streptococcus lacticus* gegenüber so in den Vordergrund trat, hängt mit seiner viel leichteren Züchtbarkeit zusammen.

Er wächst üppig auf allen gebräuchlichen Nährböden: die Kolonien auf Gelatine sind meistens kreisrund, schleimig und halbkugelig gewölbt, doch kommen auch flach ausgebreitete, denen des *Bacterium coli* sehr ähnliche, vor. Er bildet aus Milchzucker und Traubenzucker ebenfalls reichlich Milchsäure, unterscheidet sich aber vom *Streptococcus lacticus* dadurch, daß er auch Gas produziert. Die gebildete Milchsäure ist inaktive Milchsäure. Nach Kozai soll er in Milch, die bei hoher Temperatur gehalten ist, den überwiegenden Anteil an der Säurebildung haben.

Auch das eigentliche *Bacterium coli* kommt, wie leicht begreiflich, fast immer in der Milch vor, und ist ebenfalls an der Säurebildung beteiligt.

Die dritte Gruppe läßt sich am besten unter dem Namen der langen Milchsäurebazillen zusammenfassen.

Es sind grampositive, ziemlich schlanke, auf den gewöhnlichen Nährböden spärlich wachsende, nicht sporenbildende Stäbchen. Sie sind an der spontanen Säuerung der Milch meistens nicht stark beteiligt, spielen dagegen bei manchen be-

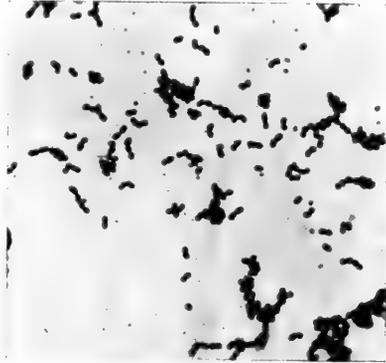


Fig. 6. *Streptococcus lacticus*. Rein-kultur. Gefärbtes Präparat. Vergr.: 1000fach.

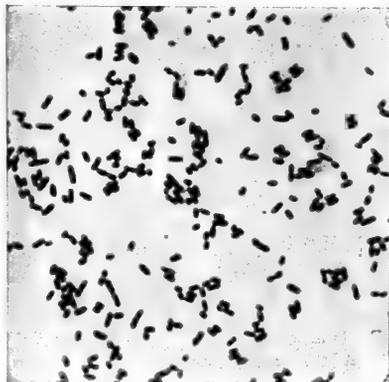


Fig. 7. *Bacillus acidilactici*. Rein-kultur. Gefärbtes Präparat. Vergr.: 1000fach.

sonderen ausländischen Arten von Sauermilch, Yoghurt (Bulgarien), Mazun (Armenien), Leben (Ägypten), Gioddu (Sardinien) die Hauptrolle. Bei der Herstellung von Kumys und Kefir ist außerdem eine Hefe beteiligt, welche die alkoholische Gärung dieser Getränke bewirkt.

Als vierte Gruppe hat Kruse in Anlehnung an Gorini eine Anzahl sehr verschiedener Bakterien zusammengefaßt, die er, weil sie

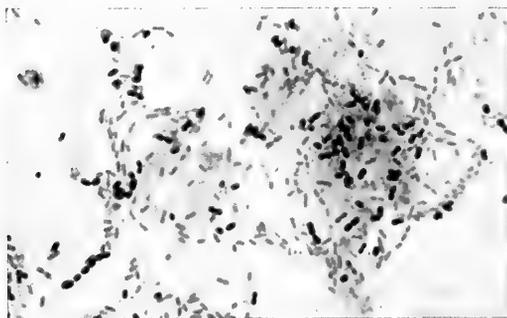


Fig. 8. Ausstrichpräparat von saurer Milch. Gramfärbung. Schwache Gegenfärbung mit Fuchsin. Vergr.: 1000fach.

Säurebildung zu zersetzen vermögen. Da dies Kohlenhydrat aber nur in äußerst geringen Spuren in der Milch vorhanden ist, sind natürlich auch die gebildeten Säuremengen nur sehr klein. Die Bakterien können deshalb wohl kaum als Milchsäurebildner bezeichnet werden, sondern es wird besser sein, diesen Namen den milchzuckerzersetzenden Arten zu reservieren.

II. Die Buttersäuregärung.

Immer vorhanden in der Milch, wenn auch nicht immer in die Erscheinung tretend, sind die Erreger der Buttersäuregärung.



Fig. 9. Buttersäurebazillen mit Sporen. Rein- kultur. Gefärbtes Präparat. Vergr.: 1000fach.

Milchzuckers, im allgemeinen also erst, wenn die Milchsäuregärung abgelaufen ist, und auch dann nur, wenn anaerobe Bedingungen gegeben sind, wozu die Aufbewahrung der Milch in hoher Schicht allerdings genügt.

auch Labferment produzieren, als Säurelabbildner bezeichnet. Es sind hier aber eine Anzahl von Arten mit einbegriffen, die den Milchzucker überhaupt nicht angreifen, zum Beispiel Heubazillen und Proteusarten. Diese können für die Säuerung der Milch nur soweit in Betracht kommen, als sie ein neben dem Milchzucker vorhandenes Kohlenhydrat unter

Es sind plumpe, grampositive Stäbchen, die bei der Sporenbildung häufig spindelförmig aufgetrieben werden und streng anaerob wachsen. Sie bilden eine ganze Reihe von Varietäten, die sich durch die Beweglichkeit und die Stellung der Sporen unterscheiden. Sie vermögen den Milchzucker in Buttersäure und gasförmige Produkte — Kohlensäure und Wasserstoff — zu zerlegen.

Fig. 9 zeigt in 1000facher Vergrößerung eine bewegliche Art.

Die Buttersäuregärung tritt erheblich langsamer ein, als die Zersetzung des

Will man die Buttersäuregärung rasch hervorrufen, so ist es zweckmäßig, die Milch in einer Flasche kurze Zeit auf 100° zu erhitzen. Dadurch werden die Milchsäurebakterien abgetötet und zugleich durch die Austreibung der Luft anaerobe Bedingungen hergestellt. Wird dann die Flasche bei etwa 30° aufbewahrt, so keimen die überlebenden Sporen der Buttersäurebazillen aus, und die Buttersäuregärung kommt zu rascher Entwicklung.

III. Die peptonisierenden Bakterien der Milch.

Tötet man auch die Sporen der Buttersäurebazillen durch etwa einstündiges Kochen ab, so bleiben doch die sehr widerstandsfähigen Sporen der Kartoffelbazillen und Heubazillen übrig. Diese greifen den Milchzucker nicht an, bewirken aber eine teilweise Peptonisierung des Kaseins, die sich in einem bitteren und kratzenden Geschmacke äußert. Äußerlich zeigt sich die Zersetzung der Milch dadurch, daß sich unter der abgesetzten Rahmschicht langsam eine durchsichtige Zone ausbildet. Die Flüssigkeit ist dabei gewöhnlich gelblich gefärbt. Ein Teil dieser peptonisierenden Bakterien kann, wie Flügge und seine Schüler gezeigt haben, sehr heftige Giftwirkungen äußern, die aber nicht durch ein lösliches, in die Milch übergehendes Gift bewirkt sind, sondern von der Bakterienzelle selbst ausgehen.

Da die Sporen dieser Bakterien eine mehrstündige Erhitzung auf 100° aushalten, ist es kaum möglich, Milch durch einfaches Kochen wirklich steril zu machen, ohne daß sie tiefgreifende Veränderungen durch die lange Einwirkung der Hitze erleidet. Fast alle in den Handel gelangten sogenannten Dauermilchpräparate fallen deshalb nach einiger Zeit der geschilderten Zersetzung durch die peptonisierenden Bakterien anheim.

Auch in der im Haushalt durch kurzes Erhitzen von den konkurrierenden Milchsäureerregern befreiten Milch, kann es zu einem üppigen Wachstum der peptonisierenden Bakterien kommen. Solche Milch muß deshalb, worauf Flügge zuerst mit allem Nachdruck hingewiesen hat, kühl aufbewahrt werden, wenn die Gefahr der Schädigung ausgeschlossen werden soll.

IV. Die Milchfehler.

Da die Erreger der bislang geschilderten Zersetzungen in jeder Milch, die nicht unter besonderen Vorsichtsmaßregeln ermolken ist, vorkommen, können die durch sie hervorgerufenen Prozesse als normale Veränderungen der Milch angesehen werden. Als Milchfehler dagegen pflegt man eine Reihe von Veränderungen zu bezeichnen, die auf einer Infektion der Milch durch bestimmte, gewöhnlich nicht in ihr vorhandene Bakterien beruhen.

Dahin gehören zunächst Farbenveränderungen, die durch farbstoffbildende Mikroorganismen hervorgerufen werden. Am bekanntesten und verbreitetsten ist die sogenannte blaue Milch, eine Veränderung, die durch den *Bacillus cyanogenes* bewirkt wird.

Der Bazillus ist von Hüppe zuerst rein gezüchtet und beschrieben worden. Es sind kleine, an den Enden abgestumpfte Stäbchen mit lebhafter Eigenbewegung, grampositiv, Gelatine nicht verflüssigend, sonst ähnlich wie *Bacterium coli* wachsend,

ohne Sporenbildung. Der Farbstoff ist nur in saurer Lösung rein blau, in alkalischer mehr grau. Die blaue Farbe tritt deshalb auf den gewöhnlichen alkalisch reagierenden Nährböden nicht hervor, in der Milch nur dann, wenn gleichzeitig Milchsäurebakterien vorhanden sind. Das Bakterium selbst vermag Milchzucker nicht zu zersetzen, in sterilisierter Milch bleibt deshalb die Farbe grau.

Außerdem kommt eine gelbe Verfärbung der Milch vor, hervorgerufen durch ein Bakterium, und eine rote, die durch einen Kokkus bewirkt wird. Alle diese Bakterien können, wenn sie erst einmal in einer Milchwirtschaft aufgetreten sind, sich dort für lange Zeit ansiedeln, und die Milch dauernd infizieren. Sie müssen dann durch gründliche Desinfektion sämtlicher Räume und Geräte beseitigt werden.

Von anderen abnormen Milchveränderungen sind noch zu nennen: bittere Milch, hervorgerufen durch eine Reihe sehr verschiedener Bakterienarten: Proteus, Kartoffelbazillen, Kokken und nach Harrison besonders durch eine Hefe, *Torula amara*, ferner fadenziehende Milch, hervorgerufen durch Kokken; schleimige Milch, hervorgerufen durch sehr verschiedene Bakterienarten; Bakterien aus der Gruppe der Friedländerbazillen und Kartoffelbazillen scheinen die Hauptrolle zu spielen. Eine von Weigmann beschriebene Art ruft neben der schleimigen Beschaffenheit der Milch einen seifigen Geschmack hervor.

V. Pathogene Bakterien in der Milch.

Für den Mediziner haben natürlich die in der Milch vorkommenden pathogenen Bakterien das Hauptinteresse. Daß durch die Milch verschiedene Infektionskrankheiten übertragen und verbreitet werden können, ist eine sichere, durch den Nachweis der betreffenden Bakterien in der Milch und durch eindeutige epidemiologische Beobachtungen gestützte Tatsache.

Man kann die pathogenen Bakterien der Milch in zwei Gruppen einteilen: erstens solche, die aus dem Milchtier selbst stammen, und zweitens solche, die aus einer anderen Quelle von außen in die Milch geraten sind.

Von den ersteren ist weitaus am wichtigsten der Tuberkelbazillus, der in die Milch tuberkulöser Kühe, besonders bei Eutertuberkulose, in sehr großen Mengen übergehen kann. Ostermann hat von einer im Verhältnis von 1:50000 verdünnten Milch noch eine Menge von 1 ccm infektiös gefunden und damit die Grenze der Wirksamkeit noch nicht erreicht. Noch weit höhere Zahlen fanden Borgert und Ostertag; der letztere erzielte noch Infektion mit 1 ccm einer billionfachen Verdünnung. Wenn auch diese letztere Angabe zweifellos zu hoch ist, geht doch aus diesen Untersuchungen mit Sicherheit hervor, daß die Milch eutertuberkulöser Kühe so viele Tuberkelbazillen enthalten kann, daß auch bei der starken Verdünnung, wie sie in der zur Verwendung kommenden Milch gewöhnlich stattfindet, noch beträchtliche Mengen vorhanden sein können. Näheres über die Gefahr durch die Tuberkelbazillen der Milch s. im Kapitel Tuberkulose.

Noch unsicher ist die Bedeutung der Streptokokken, die bei der Euterezündung der Kühe in die Milch gelangen können. Während Petruschky und Escherich mit seinen Schülern in ihnen die Erreger von Darmkatarrhen, besonders bei Säuglingen, sehen wollen, sind sie nach anderen Autoren unschädlich. Eine sichere Abgrenzung vom *Streptococcus lacticus* ist sehr schwierig.

Auch die Erreger der Maul- und Klauenseuche gehen in die Milch über und können in seltenen Fällen die Krankheit beim Menschen — besonders bei Kindern — hervorrufen.

Eine Mittelstellung zwischen den beiden Gruppen nehmen die Erreger der Enteritis der Kühe ein, die zwar vom Milchtier selbst stammen, aber nicht mit der Milch ausgeschieden werden, sondern mit den Kotpartikelchen in die Milch hineingeraten. Auch sie können Erkrankungen beim Menschen hervorrufen.

Von den aus der Außenwelt in die Milch übergehenden Krankheitserregern ist weitaus der wichtigste der Typhusbazillus und seine Verwandten. Besonders gefährlich werden diese Infektionen dadurch, daß sich die Bakterien in der Milch sehr stark zu vermehren imstande sind, so daß auch eine kleine Anzahl von Keimen genügt, große Milchmengen stark infektiös zu machen. Tatsächlich sind auch eine ganze Reihe von Typhusepidemien bekannt, die mit Sicherheit auf die Milch zurückzuführen sind. Daß der Nachweis der Bazillen in der Milch sehr selten gelungen ist, kann bei der langen Inkubationszeit des Typhus nicht wundernehmen; die epidemiologischen Tatsachen, besonders die vollständige Deckung der Epidemieausbreitung mit dem Versorgungsbezirk einer bestimmten Milchquelle, lassen aber keine andere Deutung zu.

Eine besonders beweiskräftige Beobachtung dieser Art ist von Gruber mitgeteilt worden, bei der sich sowohl bei den erkrankten Personen wie bei der als Bazillenträgerin erkannten Melkerin dieselbe Varietät des Typhusbazillus — Metatyphus — nachweisen ließ.

Für das Hineingelangen der Bazillen in die Milch sind zahlreiche Möglichkeiten gegeben. Die Hände des mit der Gewinnung und der Verarbeitung der Milch beschäftigten Personals, auch das Wasser infizierter Brunnen spielen die Hauptrolle. Sehr gefährlich sind natürlich Bazillenträger und zwar besonders dann, wenn sie selbst ihren Zustand nicht kennen. Alle im Milchgewerbe beschäftigten Personen sollten deshalb in dieser Richtung untersucht werden.

Ganz ähnlich wie beim Typhus liegt auch bei der Ruhr die Möglichkeit vor, daß sie durch die Milch verbreitet wird. Daß Ruhr-epidemien durch Milch seltener beobachtet worden sind, liegt wohl einerseits an der geringeren Verbreitung der Ruhr selbst, und dann auch an dem selteneren Vorkommen von Bazillenträgern.

Auch für Cholera, Diphtherie und Scharlach liegen Beobachtungen vor, die eine Verbreitung durch die Milch zweifellos erscheinen lassen.

Die Prophylaxe der Milchinfektion kann am sichersten durch Erhitzen der Milch geschehen: unerhitzte Milch sollte nur in Ausnahmefällen, wenn die Herkunft jeden Verdacht der Infektion ausschließt, getrunken werden.

Es genügt eine halbstündige Erhitzung auf 63°, um alle pathogenen, in der Milch vorkommenden Bazillen, auch die Tuberkelbazillen, mit Sicherheit zu töten. Die Milchsäurestreptokokken werden bei dieser Behandlung nicht sämtlich getötet; die Säuerung der Milch wird deshalb wohl verzögert, aber nicht verhindert. Auch der Geschmack der Milch wird nicht wesentlich beeinflusst. Die Fermente, die übrigen für die Bekömmlichkeit der Milch nicht die Bedeutung besitzen, die

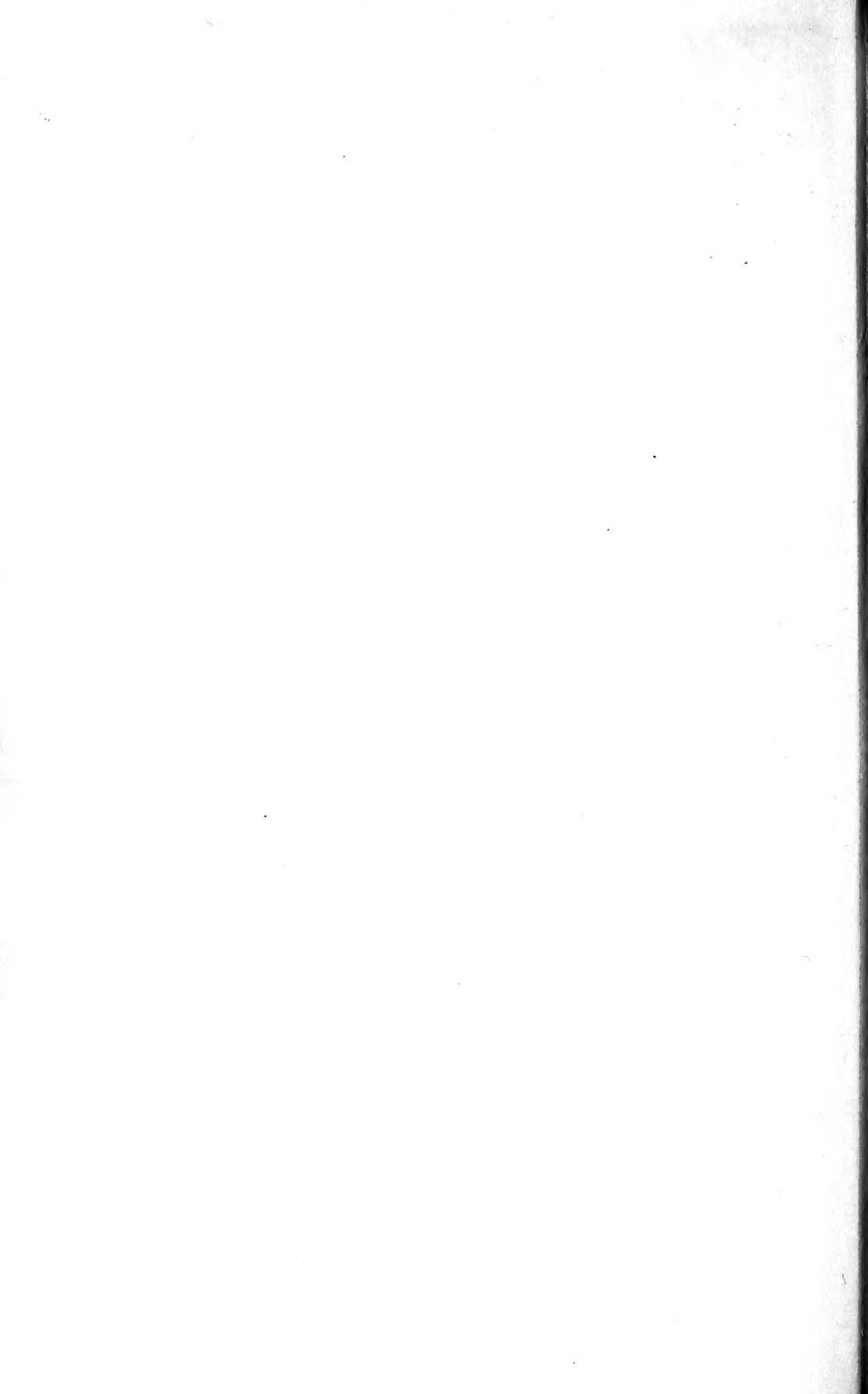
ihnen häufig zugeschrieben wird, bleiben ebenfalls erhalten. Ähnlich wirkt die Behandlung im Biorisator, bei der die Milch aus einer Zerstäubungsdüse in einen auf 75° erhitzten Kessel gegen die Innenwandungen geblasen und dadurch kurze Zeit, aber sicher, auf diese Temperatur gebracht wird.

Daß Milch, in der durch Kochen sämtliche Milchsäureerreger getötet sind, kühl aufbewahrt werden muß, damit nicht die peptonisierenden Bakterien die Überhand gewinnen, ist schon früher auseinandergesetzt worden.

Literatur.

- Kruse, W., Mikrobiologie. Leipzig 1911.
Ders., Das Verhältnis der Milchsäurebakterien zum *Streptococcus lanceolatus*.
Zentralbl. f. Bakt., Or., Bd. XXXIV, S. 737.
Lafar, F., Handbuch der technischen Mykologie, Bd. I.
Löhnis, F., Handbuch der landwirtschaftlichen Bakteriologie. Berlin 1910.
Ders., Zur Kenntnis und Benennung der in Milch und Molkereiprodukten vorkommenden Bakterien. Zentralbl. f. Bakt. II., Bd. XXIX, S. 381.
Flügge, C., Die Aufgaben und Leistungen der Milchsterilisierung. Zeitschr. f. Hyg., Bd. XVII, S. 272.





QR
41
F75
Bd.1

Friedberger, Ernst
Lehrbuch der Mikrobiologie

Biological
 Medical

PLEASE DO NOT REMOVE
CARDS OR SLIPS FROM THIS POCKET

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY
